

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la función endotelial de los fármacos oxitócicos
en la prevención de la hemorragia posparto. Mecanismo de
acción de la endotelina y óxido nítrico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Sonsoles Alonso Salvador

DIRECTORES

José Antonio Vidart Aragón
Miguel Ángel Huertas Fernández

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DE LOS
FÁRMACOS OXITÓCICOS EN LA PREVENCIÓN DE LA
HEMORRAGIA POSPARTO. MECANISMO DE ACCIÓN DE
LA ENDOTELINA Y ÓXIDO NÍTRICO.**

Sonsoles Alonso Salvador

Directores:

Prof. Dr. D. José Antonio Vidart Aragón

Dr. D. Miguel Ángel Huertas Fernández

Madrid, 2014

**“ESTUDIO DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DE LOS FÁRMACOS
OXITÓCICOS EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POSPARTO.
MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ENDOTELINA Y ÓXIDO NÍTRICO”.**

Trabajo de Investigación presentado para la obtención del grado de Doctor en
Obstetricia y Ginecología, realizado por:

Sonsoles Alonso Salvador

Licenciada en Medicina y Cirugía. Universidad de Alcalá.

Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Getafe

Dirigido por:

Profesor José Antonio Vidart Aragón

Catedrático de Obstetricia y Ginecología por la Universidad Complutense de Madrid

Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Clínico San Carlos

D. Miguel Ángel Huertas Fernández

Doctor en Obstetricia y Ginecología por la Universidad Complutense de Madrid

Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario de Getafe

Profesor Asociado de la Universidad Europea de Madrid.

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. HEMORRAGIA POSPARTO	16
1.1.1. Definición de la hemorragia posparto	16
1.1.2. Importancia de la hemorragia posparto	17
1.1.3. Etiología de la hemorragia posparto	18
1.1.4. Factores de riesgo de hemorragia posparto	19
1.2. PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POSPARTO	22
1.2.1. Manejo de la tercera fase del parto	23
1.2.2. Fármacos oxitócicos	25
1.2.2.1. Oxitocina	27
1.2.2.2. Carbetocina	28
1.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS OXITÓCICOS	30
1.3.1. Oxitócicos y contracción uterina	30
1.3.2. Oxitócicos y función endotelial	32
1.3.2.1. Función endotelial de la oxitocina	34
1.3.2.2. Función endotelial de la carbetocina	36
1.3.2.3. Valoración de la función endotelial de los oxitócicos	36
1.4. ÓXIDO NÍTRICO	37
1.4.1. Biología Molecular del óxido nítrico	38
1.4.2. Óxido nítrico en el aparato genital femenino	40
1.5. ENDOTELINA	46
1.5.1. Biología Molecular de la endotelina	47
1.5.2. Endotelina en el aparato genital femenino	51
1.6. ANESTESIA EN EL PARTO POR CESÁREA	53
1.6.1. Fármacos utilizados para la anestesia espinal	55
1.6.2. Efectos hemodinámicos de la anestesia espinal	56
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	58

2.1. PLANTEAMIENTO	59
2.2. OBJETIVOS	60
3. MATERIAL Y MÉTODOS	62
3.1. MATERIAL	63
3.1.1. Población de estudio	63
3.1.2. Análisis descriptivo basal de la muestra	65
3.1.3. Fármacos oxitócicos	68
3.1.3.1. Carbetocina (Duratobal®)	68
3.1.3.2. Oxitocina (Syntocinón®)	69
3.1.4. Análisis de las muestras	71
3.1.4.1. Análisis del Óxido Nítrico	71
3.1.4.2. Análisis de la Endotelina-1	73
3.1.5. Muestras hematológicas	75
3.2. MÉTODO	76
3.2.1. Metodología del estudio	76
3.2.2. Análisis estadístico	79
3.2.3. Descripción de las variables utilizadas	81
3.2.3.1. Variables principales	81
3.2.3.2. Variables secundarias	82
3.2.3.2.1. Datos generales de las pacientes	82
3.2.3.2.2. Antecedentes obstétricos	83
3.2.3.2.3. Factores relacionados con la anestesia	84

3.2.3.2.4. Factores relacionados con la cirugía	85
3.2.3.2.5. Efecto hemodinámico del fármaco	86
3.2.4. Análisis del tratamiento	87
3.2.4.1. Factores relacionados con la eficacia del tratamiento	87
3.2.4.2. Factores relacionados con el fracaso del tratamiento	89
3.2.4.3. Efectos secundarios de los tratamientos	90
3.2.5. Comparación entre ambos grupos de tratamiento	91
3.2.6. Registro de datos	91
3.2.7. Consideraciones éticas	91
4. RESULTADOS	92
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	93
4.1.1. Características demográficas	93
4.1.2. Datos relacionados con el riesgo de la hemorragia posparto	95
4.2. DATOS RELACIONADOS CON LA ANESTESIA	97
4.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA	99
4.3.1. Indicaciones de la cesárea	99
4.3.2. Duración de la intervención	100
4.4. OBJETIVO PRINCIPAL	102
4.4.1. Niveles de óxido nítrico durante el proceso de prevención de HPP	103
4.4.2. Niveles de endotelina-1 durante el proceso de prevención de HPP	105
4.4.3. Cambios hemodinámicos según tratamiento oxitócico	106

4.4.3.1. Cambios en la tensión sistólica	107
4.4.3.2. Cambios en la tensión diastólica	109
4.5. OBJETIVOS SECUNDARIOS	111
4.5.1. Factores relacionados con la pérdida hemática	111
4.5.1.1. Parámetros de pérdida hemática según tratamiento	111
4.5.1.2. Parámetros de pérdida hemática según indicación de la cesárea	113
4.5.1.3. Necesidad de hierro intravenoso y de transfusión sanguínea según el tratamiento oxitócico	115
4.5.2. Factores relacionados con la hemorragia posparto	117
4.5.2.1. Incidencia de la hemorragia posparto según tratamiento oxitócico	117
4.5.2.2. Duración de la intervención y hemorragia posparto	118
4.5.2.3. Indicación de la cesárea y hemorragia posparto	119
4.5.2.4. Factores de riesgo relacionados con la hemorragia posparto	120
4.5.2.5. Resumen características de los casos de hemorragia	121
4.5.3. Eficacia de los tratamientos oxitócicos	121
4.5.3.1. Tiempo de respuesta al fármaco	122
4.5.3.2. Mantenimiento del tono uterino	123
4.5.3.3. Involución del útero	124
4.5.3.4. Necesidad de tratamiento adicional	131
4.5.4. Seguridad de los fármacos oxitócicos	133
5. DISCUSIÓN	135
5.1. Modificaciones de los niveles de óxido nítrico	138
5.2. Modificaciones de los niveles de endotelina	149
5.3. Cambios hemodinámicos	152
5.4. Aspectos clínicos de la prevención de la hemorragia posparto	160

5.4.1. Evaluación de la pérdida hemática	162
5.4.2. Incidencia de la hemorragia posparto	166
5.4.3. Eficacia de los tratamientos	168
5.5. Efectos adversos de los oxitócicos	175
6. CONCLUSIONES	179
7. RESUMEN	181
8. SUMMARY	192
9. ANEXO	204
9.1 Cuaderno recogida datos	205
9.2 Reconocimientos	212
10. BIBLIOGRAFIA	214

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para hemorragia posparto	20
Tabla 2. Criterios de exclusión	64
Tabla 3. Resumen de las características basales de las pacientes	65
Tabla 4. Distribución de las gestaciones entre 34 y 37 semanas	67
Tabla 5. Características demográficas basales	93
Tabla 6. Características demográficas relacionadas con el riesgo de HPP	97
Tabla 7. Tipo de anestesia utilizada	98
Tabla 8. Fármacos anestésicos utilizados	99
Tabla 9. Indicación de cesárea	100
Tabla 10. Tiempos quirúrgicos en ambos grupos	100
Tabla 11. Evolución del NO en ambos grupos de tratamiento	104
Tabla 12. Evolución de la endotelina-1 en ambos grupos de tratamiento	105
Tabla 13. Evolución de la tensión arterial sistólica en ambos grupos de tratamiento	108
Tabla 14. Evolución de la tensión arterial diastólica en ambos grupos de tratamiento	109
Tabla 15. Evolución de la hemoglobina y el hematocrito en ambos grupos de tratamiento	112
Tabla 16. Descenso medio en los niveles de hemoglobina y el hematocrito en ambos grupos de tratamiento	112
Tabla 17. Uso de hierro IV y /o transfusión en ambos grupos de tratamiento	116
Tabla 18. Duración de la intervención y aparición de hemorragia posparto	118

Tabla 19. Duración de la intervención según el tipo de tratamiento	119
Tabla 20. Incidencia de HPP según la indicación de cesárea	120
Tabla 21. Factores de riesgo asociadas a sufrir una HPP	120
Tabla 22. Resumen de los casos de HPP	121
Tabla 23. Tiempo de respuesta al tratamiento oxitócico	122
Tabla 24. Mantenimiento del tono uterino a los 5 minutos	123
Tabla 25. Mantenimiento del tono uterino al cierre	124
Tabla 26. Involución uterina al cierre de la cirugía	125
Tabla 27. Involución uterina a los 30 minutos del cierre de la cirugía	126
Tabla 28. Involución uterina a los 60 minutos del cierre de la cirugía	126
Tabla 29. Involución uterina a los 90 minutos del cierre de la cirugía	127
Tabla 30. Involución uterina a los 120 minutos del cierre de la cirugía	128
Tabla 31. Casos en los que se registró altura uterina -1	130
Tabla 32. Casos en los que se registró altura uterina -2	131
Tabla 33. Eficacia al tratamiento oxitócico	132
Tabla 34. Necesidad de tratamiento uterotónico adicional	133
Tabla 35. Seguridad de los tratamientos oxitócicos	134

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagen del diseño original de la molécula de oxitocina por Du Vigneaud	27
Figura 2. Estructura molecular de la carbetocina comparada con la oxitocina	29
Figura 3. Modelo esquemático de la estructura del receptor de oxitocina y su interacción con su ligando	31
Figura 4. Mecanismo de síntesis del óxido nítrico	38
Figura 5. Influencia del NO en la mayoría de las funciones de la reproducción humana	42
Figura 6. Modelo de la regulación del NO durante la gestación y el parto	43
Figura 7. Papel del NO durante la gestación: la circulación fetoplacentaria	45
Figura 8. Estructura molecular de la endotelina	47
Figura 9. Microplaca para análisis de NO y ET-1	73
Figura 10. Tubos de extracción de muestras de sangre	76
Figura 11. Tipo de cesárea y duración de la intervención	102
Figura 12. Evolución del NO en ambos grupos de tratamiento	104
Figura 13. Evolución de la endotelina-1 en ambos grupos de tratamiento	106
Figura 14. Evolución de la tensión arterial sistólica en ambos grupos de tratamiento	108
Figura 15. Evolución de la tensión arterial diastólica en ambos grupos de tratamiento	110
Figura 16. Incidencia de loquios en ambos grupos de tratamiento	113
Figura 17. Tipo de cesárea utilizada y descenso en los niveles de hemoglobina	114
Figura 18. Tipo de cesárea utilizada y descenso en los niveles de hematocrito	115
Figura 19. Necesidad de hierro en ambos grupos de tratamiento	116

Figura 20. Incidencia de HPP en ambos grupos de tratamiento	117
Figura 21. Duración de la intervención y aparición de HPP	118
Figura 22. Evolución de la involución uterina con ambos fármacos	129

ABREVIATURAS Y SIGLAS

- CBT Carbetocina
- DS Desviación estándar
- ET-1 Endotelina- 1
- ET media Desviación típica de la media
- HPP Hemorragia posparto
- NS No significativo
- NO Óxido Nítrico
- O.M.S Organización Mundial de la Salud
- OT Oxitocina
- S.E.G.O. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
- TAD Tensión arterial diastólica
- TAS Tensión arterial sistólica

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HEMORRAGIA POSPARTO

1.1.1. Definición de hemorragia posparto

La hemorragia posparto (HPP) es una de las causas de mortalidad materna más frecuente. Representa la cuarta parte de todas las muertes maternas a nivel mundial. Según la Sociedad española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O) la definición adaptada de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) para la HPP es la pérdida de más de 500 ml durante un parto vaginal y de más de 1000 ml durante una cesárea. Debido a que la cuantificación de la pérdida sanguínea es compleja, se puede definir la HPP siguiendo criterios clínicos. De esta forma, cualquier pérdida hemática que suponga una afectación clínica se considera HPP. Por tanto, clínicamente se puede definir como aquella pérdida sanguínea que supone un descenso del hematocrito del 10%, inestabilidad hemodinámica o necesidad de transfusión sanguínea¹.

Según el momento en el que se produce la pérdida hemática mayor, podemos diferenciar dos tipos de HPP. Por un lado tenemos la hemorragia posparto precoz, que es la que ocurre en las primeras 24 horas tras el alumbramiento, y por otra, la hemorragia posparto tardía, que es la que ocurre más allá de las 24 horas tras el parto. La hemorragia posparto precoz es la más frecuente, y a su vez es la más aguda y grave. La mayoría de las muertes por HPP se producen en las primeras cuatro horas posparto, lo que nos puede indicar que se trata de una complicación directa de la última etapa del parto, el alumbramiento².

Por este motivo, aunque no esté especificado, la HPP precoz es el tipo de hemorragia posparto que principalmente estamos tratando de estudiar en este trabajo.

La hemorragia posparto es por tanto una emergencia obstétrica que requiere un tratamiento rápido dado el elevado riesgo para la salud de la madre. La elevada morbi-mortalidad de esta complicación hace que la prevención tenga un papel fundamental en el manejo de esta complicación.

1.1.2. Importancia de la Hemorragia Posparto

La HPP se considera que es la causa aislada más importante de mortalidad materna a nivel mundial. La tasa estimada de mortalidad es de 140.000 muertes al año. Este dato supone una muerte materna cada cuatro minutos³. En España la mortalidad materna estimada es de 7,15 mujeres por cada 100.000 nacidos vivos, en el 23,07% de los casos la causa de la muerte es la HPP⁴. Se describe que el sangrado excesivo después del parto puede ocurrir hasta en un 19,8% de los partos⁵. Pero la HPP no sólo es causa de muerte, también provoca una morbilidad que tiene impacto en la salud de la mujer. Estas consecuencias no letales de la hemorragia posparto incluyen circunstancias tales como intervenciones quirúrgicas añadidas, histerectomía obstétrica, infarto de la glándula pituitaria (Síndrome de Sheehan) y anemia grave. Así mismo estas complicaciones también pueden afectar a la salud del recién nacido ya que se asocian a problemas durante el puerperio y la lactancia, pudiendo afectar las primeras etapas del desarrollo neonatal.

Hay que tener en cuenta que la repercusión que tiene la HPP en la mujer depende de su estado de salud previo al parto. El compromiso hemodinámico y por tanto el riesgo de muerte, es más frecuente en mujeres con anemia previa, deshidratación, o en los estados hipertensivos del embarazo. Este dato sería más relevante cuando hacemos referencia a la importancia de la HPP en países en desarrollo o en mujeres de escasos recursos económicos.

1.1.3. Etiología de la Hemorragia Posparto

Las causas que originan una hemorragia obstétrica son de naturaleza variada. En nuestra práctica clínica diaria, utilizamos una regla para realizar el diagnóstico diferencial, la regla de las 4 “T”:

- Pérdida de Tono: Atonía uterina o situaciones relacionadas como distensión vesical.
- Trauma en el canal del parto: Puede tratarse de una lesión a nivel vaginal, cervical o lesión uterina.
- Tejidos: Retención de placenta o coágulos.
- Alteraciones en la coagulación (Trombina): Puede tratarse de una situación ya existente o bien adquirida en relación al momento del parto.

Dentro de estas causas de hemorragia puerperal, la atonía uterina es la causa más frecuente. El organismo de la mujer posee un mecanismo de protección natural de hemostasia inmediata tras el parto que consiste en una contracción miometrial potente que provoca la oclusión de los vasos sanguíneos uterinos. Es lo que llamamos las ligaduras vivientes del útero o ligaduras de Pinard.

Cuando este mecanismo fisiológico falla, se produce la atonía uterina y su consiguiente hemorragia puerperal. Según la OMS la atonía es causa de aproximadamente el 80% de los casos de HPP⁶, y es responsable de las 4% de las muertes maternas⁷.

1.1.4. Factores de riesgo para Hemorragia posparto

Existen unos factores de riesgo claramente definidos que se relacionan con la aparición de una HPP. El conocimiento de estas situaciones de riesgo es importante para nuestra práctica obstétrica ya que debemos tenerlas en cuenta en todo momento para un adecuado manejo del parto. Los factores de riesgo para la hemorragia se relacionan directamente con las causas estudiadas de las 4 T que nos pueden ayudar a detectarlos en el momento del parto o posterior al mismo. En la siguiente tabla se muestra un resumen de todas aquellas circunstancias que pueden suponer un factor de riesgo para hemorragia posparto. (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo para hemorragia posparto ¹ .	
Etiología	Factor de riesgo
TONO: Alteración en la contracción uterina	
Sobredistensión uterina	Polihidramnios Gestación múltiple Macrosomía
Agotamiento de la musculatura uterina	Parto precipitado Trabajo de parto prolongado Gran paridad Uso de oxitócicos
Corioamnionitis	Fiebre Rotura prematura de membranas
Alteraciones uterinas	Miomas uterinos Placenta previa
Distensión vesical	Anestésicos
TEJIDOS	
Retención de tejidos de la gestación	Placenta incompleta
Placentación anómala	Cirugía uterina previa Grandes multíparas
Retención cotiledón	Alteraciones placentarias en ecografía
Retención de coágulos	Atonía uterina
TRAUMA: del tracto genital	
Laceraciones del cuello del útero, vagina o periné	Parto precipitado Parto instrumental
Desgarro uterino durante cesárea	Malposición fetal
Rotura uterina	Cirugía uterina previa
Inversión uterina	Grandes multíparas Placenta en fundus uterino Tracción excesiva de cordón umbilical
TROMBINA: Alteraciones de la coagulación	
Alteraciones previas Hemofilia A Enfermedad de Von Willebrand Historia previa de HPP	Historia de coagulopatías hereditarias o enfermedad hepática

Adquiridas durante el embarazo Púrpura Trombocitopénica Idiopática Coagulación intravascular diseminada	Equimosis o petequias Tensión arterial elevada
Trastornos hipertensivos del embarazo con condiciones adversas a) Muerte fetal intraútero b) Infección grave c) Abruption placentae d) Embolismo de líquido amniótico	Muerte fetal intraútero Fiebre, neutrofilia, neutropenia Hemorragia anteparto Pérdida de consciencia súbita
Anticoagulación terapéutica	Historia de enfermedad trombótica

Hemos visto previamente que la causa más frecuente de hemorragia puerperal es la atonía uterina. De esta forma, cualquier causa que suponga una dificultad para la adecuada contracción de la musculatura miometrial tras el parto puede traducirse en una atonía y por tanto en una HPP.

Como observamos en la Tabla 1, entre estas causas de atonía encontramos que existen distintos factores que producen una sobredistensión uterina. El estiramiento excesivo de las fibras musculares durante la gestación puede provocar una dificultad para su recuperación tras el alumbramiento, y de esta forma impedir una contracción adecuada. La distensión excesiva del miometrio durante la gestación puede deberse a un aumento del peso fetal (macrosomía), del líquido amniótico (polihidramnios) o bien la existencia de una gestación múltiple. Durante el desarrollo del trabajo de parto puede producirse un agotamiento de las fibras musculares que impide una adecuada recuperación posterior. Un trabajo de parto precipitado, prolongado o estimulado en exceso en el caso

de inducción del parto, suponen las causas principales de extenuación de la musculatura uterina. La elevada paridad también se asocia a una disminución de la capacidad de recuperación miometrial.

La adecuada contracción de las fibras musculares para una hemostasia eficaz requiere que ésta se produzca en una dirección y por tanto que la alineación de las fibras sea homogénea. Cualquier alteración estructural del miometrio puede impedir que las fibras se contraigan de forma adecuada tanto en la progresión del parto como en la recuperación en el puerperio inmediato. Las causas principales que alteran la morfología del útero son los miomas y la placentación anómala.

De esta forma, y como se resume en la tabla precedente, existen diferentes circunstancias que afectan a la adecuada recuperación del miometrio tras el parto y que suponen a su vez los factores de riesgo mas importantes para una HPP.

1.2. PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POSPARTO

Dado que la mujer durante y después del parto está en riesgo de padecer una hemorragia potencialmente grave, los profesionales de la salud debemos desarrollar el conocimiento y las habilidades necesarias para llevar a cabo un manejo adecuado durante el desarrollo del trabajo de parto y durante la tercera fase del mismo, el alumbramiento, para prevenir la HPP y para el tratamiento efectivo de un sangrado excesivo.

A pesar de existir unos factores de riesgo bien definidos, debemos tener en cuenta un aspecto clínico importante. Lo que observamos en nuestra práctica clínica diaria es que hasta en dos tercios de los casos de HPP, ésta se produce sin ningún factor de riesgo conocido⁸. Además, si repasamos los factores de riesgo descritos, podemos analizar que muchos de estos factores no son evitables ya que son intrínsecos al propio curso de la gestación, al desarrollo fetal o a una alteración ya existente. Es decir, en el momento del parto no podemos evitar que la madre tenga una enfermedad avanzada o un antecedente de hemorragia, o que el feto sea macrosómico o se trate de una gestación gemelar.

Por este motivo, la solución óptima para evitar la HPP es la prevención. Consideramos que la prevención se lleva cabo mediante dos medidas principales, una previa al parto asegurando el buen estado de salud de la mujer y otra durante el parto mediante un manejo adecuado de la dilatación y de la tercera fase del parto, el alumbramiento.

1.2.1 Manejo de la tercera fase del parto

En la prevención de la hemorragia puerperal es fundamental el adecuado manejo de la tercera fase del parto. Existen controversias acerca de la actitud más adecuada durante el alumbramiento, y es tema de discusión si debe mantenerse una conducta expectante o bien una conducta activa con el fin de acortar esta fase y prevenir la hemorragia posparto.

Una conducta expectante implica la espera de la expulsión espontánea de la placenta o bien la expulsión por la gravedad.

Sin embargo, en una revisión reciente de la Cochrane que compara estas dos conductas, se ha demostrado que la conducta activa sistemática es mejor opción que la expectante en cuanto a la pérdida de sangre, hemorragia puerperal y otras complicaciones graves durante el alumbramiento⁹. La conducta activa disminuye en más de un 40% la frecuencia de HPP¹⁰. Estos datos se basan en una revisión sistemática de cinco estudios y concluye que la actitud más recomendable sea un manejo activo de la tercera fase en todos los partos e incluye diferentes maniobras como masaje uterino y la tracción controlada y pinzamiento temprano del cordón.

Por otra parte, el manejo activo también incluye la administración de fármacos que faciliten la contracción temprana del útero. La administración de fármacos uterotónicos constituye el pilar fundamental de la prevención de la hemorragia.

En la fase posterior al nacimiento, el alumbramiento, las fibras musculares del útero se contraen fuertemente provocando una contracción vascular de los vasos que atraviesan la pared miometrial hasta la superficie de la placenta interrumpiendo el flujo vascular. Este mecanismo además de provocar una hemostasia fisiológica produce la separación de la placenta de la pared uterina.

Dado que la principal causa de hemorragia puerperal es la atonía uterina, las técnicas que utilizamos tienen como objetivo mantener la tonicidad del útero. Con este fin, se utilizan los fármacos uterotónicos en todas las estrategias de la conducta activa

de la tercera fase del parto. Estos agentes promueven las contracciones para la prevención de la atonía uterina y una expulsión rápida de la placenta.

Entre los agentes uterotónicos disponemos de los fármacos oxitócicos (oxitocina y carbetocina), los alcaloides ergotamínicos y las prostaglandinas.

En nuestro medio, los únicos fármacos uterotónicos autorizados para la prevención de la HPP son los fármacos oxitócicos, siendo los demás autorizados y utilizados únicamente para el tratamiento de la hemorragia una vez se haya establecido la misma.

En caso de cesárea programada el riesgo de hemorragia puede verse aumentado y la gravedad es mayor, por lo que de forma sistemática se mantiene una conducta médicamente activa con la administración de fármacos oxitócicos de forma rutinaria.

1.2.2 Fármacos oxitócicos

La oxitocina es una hormona producida en el hipotálamo y secretada por la hipófisis posterior, responsable de diferentes acciones, siendo las más importantes la inducción de contracciones uterinas y de la eyección láctea.

En el año 1954 el bioquímico americano Vincent du Vigneaud consiguió por primera vez la síntesis artificial de la oxitocina¹¹, desde entonces se ha convertido en una herramienta fundamental en la práctica obstétrica para la inducción y optimización

del parto. Posteriormente se ha añadido a sus indicaciones farmacológicas la administración para la prevención y el control de la hemorragia puerperal.

Existe otro grupo de fármacos incluidos en este grupo terapéutico de los fármacos uterotónicos; los alcaloides ergotamínicos y las prostaglandinas.

A lo largo de la historia, los primeros fármacos que se utilizaron por sus propiedades uterotónicas fueron los alcaloides del cornezuelo de centeno, en segundo lugar la oxitocina y, por último las prostaglandinas¹².

Pero a lo largo de los últimos años se han desarrollado diversos estudios que demuestran la evidencia de la práctica clínica, según la cual el orden en el uso de estos fármacos se ha modificado en función de su tolerancia y sus efectos adversos.

Para la prevención de la hemorragia posparto, en nuestro medio, son de elección los oxitócicos debido a su eficacia y seguridad demostrada. Sin embargo, por el contrario, los ergotamínicos aunque eficaces, han demostrado una mayor aparición de efectos adversos⁹ por tanto quedan en un segundo plano y son utilizados en el tratamiento de la atonía uterina pero no en la prevención. Por otra parte, las prostaglandinas, han demostrado su utilidad para el tratamiento de la hemorragia, sin embargo, no están autorizadas para la prevención de la misma.

1.2.2.1 Oxitocina

El fármaco oxitócico más conocido que puede usarse para la inducción del trabajo de parto o después del mismo es la oxitocina.

La **oxitocina** (OT) es un neuropéptido hipotalámico liberado por la parte neural de la glándula pituitaria cuyas acciones fundamentales son la inducción de contracciones uterinas y la secreción láctea durante la lactancia materna.

Los primeros escritos que encontramos describiendo la hormona de la oxitocina datan de 1909 como una sustancia secretada por la glándula pituitaria posterior¹³.

Fue en los años cincuenta cuando se describió por primera vez un octapéptido amídico con actividad hormonal de oxitocina y un año más tarde se pudo sintetizar esta sustancia¹¹ (Figura 1).

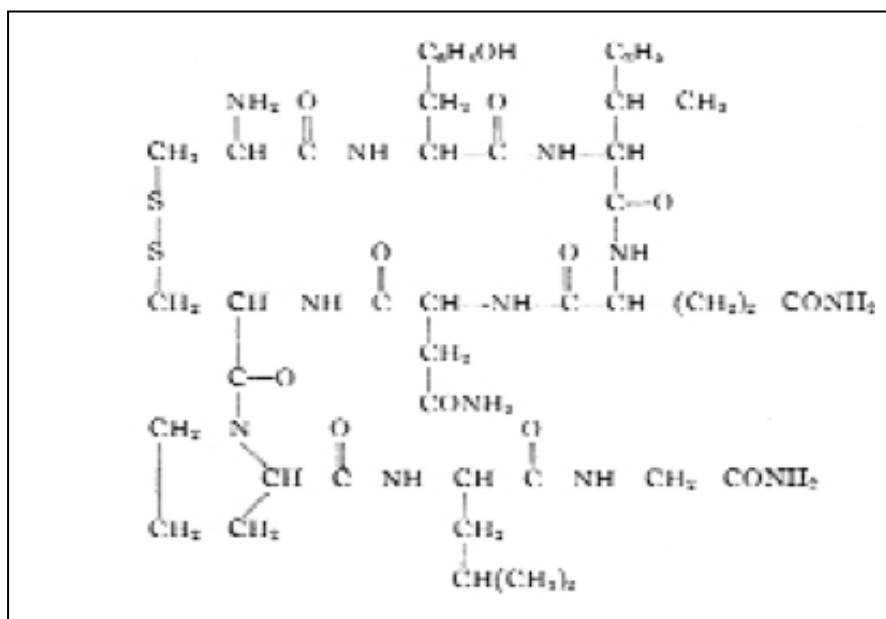


Figura 1. Imagen del diseño original de la molécula de oxitocina por Du Vigneaud¹².

Debido a su potente acción sobre la musculatura uterina, su uso farmacológico se ha desarrollado ampliamente. La oxitocina es un fármaco que se utiliza en la práctica clínica obstétrica desde hace más de cincuenta años, como inductor de las contracciones de parto y para la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto.

Para la prevención de la hemorragia en el alumbramiento la oxitocina puede administrarse de forma intramuscular o intravenosa, en infusión o en forma de bolo. En nuestro medio, la forma más habitual de utilización de la oxitocina para la prevención de la HPP es mediante una infusión de 10 o 20 IU tras el parto. Sin embargo, a pesar de la gran eficacia de este fármaco, su gran desventaja es que tiene una semivida plasmática corta, motivo por el que es necesaria su administración en infusión.

Se han realizado diversos estudios con el objetivo de valorar las dosis más adecuadas en esta indicación, se ha concluido que la medida preventiva de administrar 10 UI de oxitocina tras el nacimiento es la más satisfactoria¹⁴ y por esta razón ha sido la pauta estándar utilizada y recomendada por la OMS.

1.2.2.2. Carbetocina

En la actualidad disponemos de un nuevo fármaco oxitócico para la prevención de la HPP, la carbetocina. Se trata de un análogo estructural de la oxitocina con actividad agonista, en el que se ha modificado la molécula original de la oxitocina mediante la desaminación del N-terminal y mediante la sustitución de un puente de disulfuro S-S

por un grupo CH_2 (Figura 2). Esta modificación le confiere a esta molécula una protección frente a la degradación por parte de las aminopeptidasas y las disulfidasas.

Esta resistencia a las enzimas le permite tener una vida media mayor entre cuatro a diez veces superior a la oxitocina¹⁵.

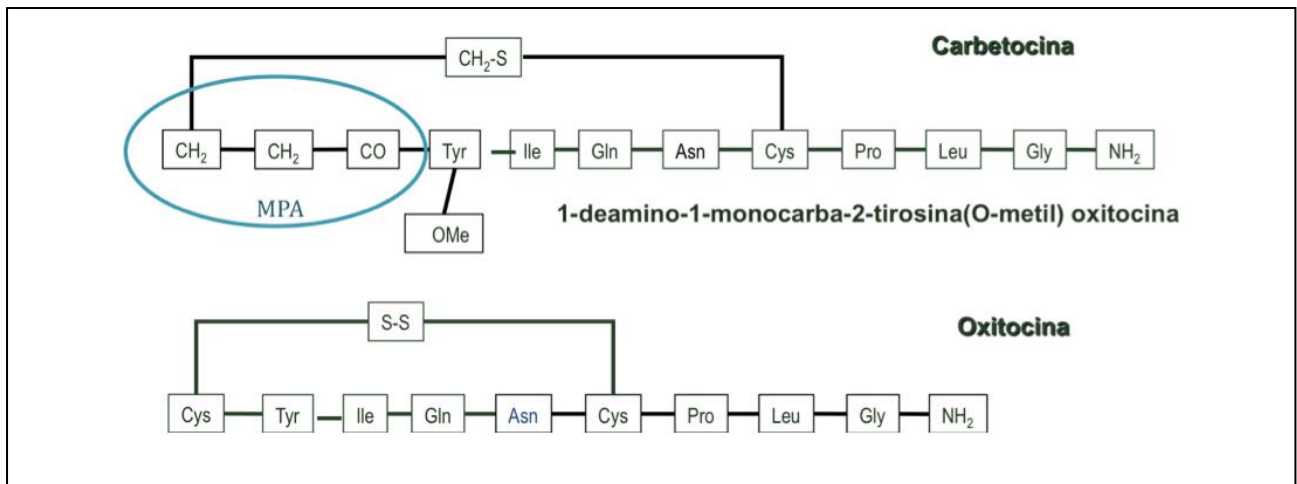


Figura 2. Estructura molecular de la carbetocina comparada con oxitocina¹⁶.

Además estos cambios moleculares hacen a la carbetocina una molécula más liposoluble lo que le confiere una mayor estabilidad dentro del receptor de oxitocina¹⁶. Se trata por tanto de un agente oxitócico con mayor semivida plasmática y actividad fisiológica más prolongada que la oxitocina, que ejerce también su función sobre los receptores OT y sobre los receptores de vasopresina.

A diferencia de la oxitocina, la carbetocina se utiliza en dosis única en bolo intravenoso. Su biodisponibilidad es del 80% y los estudios demuestran su eficacia tanto en su administración por vía intramuscular como intravenosa. La única vía de administración aprobada en nuestro país es la vía intravenosa. Los estudios

farmacológicos realizados demuestran que la dosis óptima para la prevención de la hemorragia durante la tercera fase del parto es de 100 µg¹⁷.

En nuestro país, la carbetocina está indicada para la prevención de HPP en el parto por cesárea. En esta indicación diversos estudios demuestran mayor eficacia frente a la pauta habitual de oxitocina en cuanto a pérdida sanguínea, mayor involución uterina y menor necesidad de agentes uterotónicos adicionales^{15,18}.

Por estos motivos, este fármaco podría convertirse en el fármaco de elección para la prevención de la HPP y ser recomendado por nuestras guías de práctica clínica para el manejo activo de la tercera fase del parto como ocurre en otros países;**Error! Marcador no definido..**

1.3 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OXITÓCICOS

1.3.1 Oxitócicos y contracción uterina

La oxitocina es un nonapéptido hormonal de la neurohipófisis. Su papel fisiológico principal es la inducción de la contracción del mioepitelio mamario y la musculatura lisa uterina. Al ser uno de los uterotónicos más potentes que existe, la oxitocina se usa tradicionalmente para la inducción o estimulación del parto.

Todas las diferentes acciones de la oxitocina están mediadas por el mismo tipo de receptor. Se trata de un receptor de membrana heptahelicoidal, formado por 389

aminoácidos. Está constituido por siete hélices transmembrana, y posee un dominio extracelular N-Terminal corto y un dominio largo C-Terminal intracelular (Figura 3).

La acción oxitócica está mediada por la proteína G unida al receptor de oxitocina que se encuentra sobre regulado en el miometrio inmediatamente antes del parto, momento en el que ejercerá su acción principal.

La carbetocina al ser un análogo de la oxitocina que ha demostrado tener las dos funciones principales de la oxitocina, eyección láctea y actividad uterotónica.

La carbetocina y sus metabolitos muestran una afinidad por los receptores miometriales de oxitocina de la misma magnitud que la propia oxitocina¹⁹.

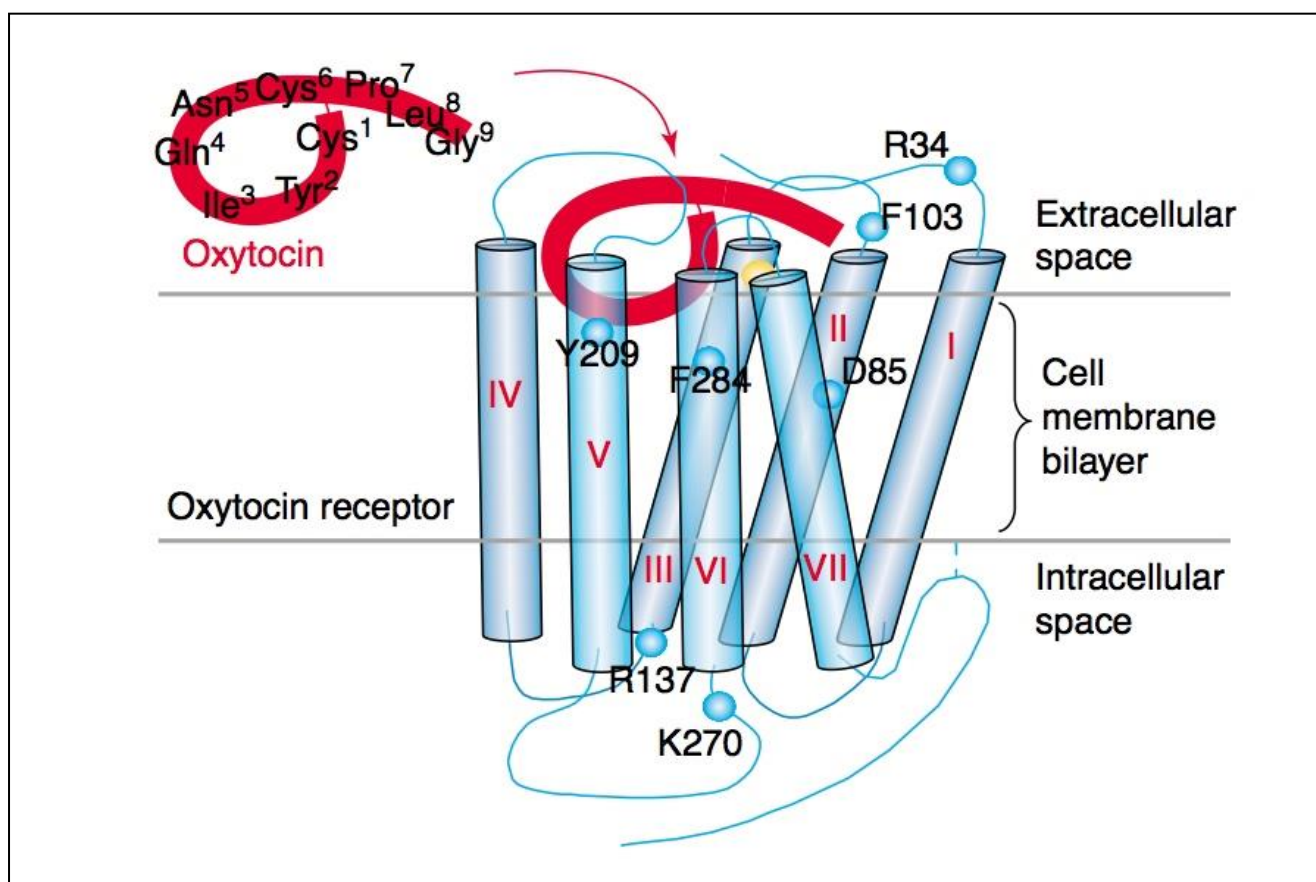


Figura 3. Modelo esquemático de la estructura del receptor de oxitocina y su interacción con su ligando. Los siete dominios transmembrana están indicados con números romanos. El resto de números indica los aminoácidos que componen la estructura del receptor²⁰.

1.3.2. Oxitócicos y función endotelial

Conocemos muy bien el mecanismo de acción que ejerce la oxitocina sobre los receptores OT de la fibra muscular lisa uterina, que se traduce básicamente en un incremento de las contracciones rítmicas y del tono miometrial. Sin embargo, los receptores OT no sólo están presentes en el músculo uterino, sino que se localizan en otros territorios muy variados, sitios recientemente descritos como en las células tumorales de diversos tejidos, células óseas, mioblastos, cardiomiocitos y células endoteliales²⁰.

Entre ellos, el que más nos interesa conocer dentro de la indicación de la oxitocina como fármaco uterotónico en la prevención de la hemorragia posparto es la capa muscular lisa de los vasos sanguíneos²¹. Esta función podría aumentar la acción de la oxitocina más allá de su papel clásico de inductor de las contracciones uterinas y de la eyección láctea.

El receptor de oxitocina forma un complejo estructural junto con los tres subtipos de receptor de vasopresina V_{1a} , V_{1b} y V_2 y forma una subfamilia de receptores estructuralmente relacionados, del grupo de receptores asociados al sistema de unión a proteína G con siete dominios transmembrana²¹ (Figura 3). A excepción de los receptores V_2 , el resto de los receptores de esta familia activan la fosfolipasa C en respuesta a la unión de su ligando²². Los ligandos para este complejo receptor, la oxitocina y la vasopresina, son dos péptidos hormonales muy similares en su estructura ya que difieren tan solo en dos aminoácidos. Por este motivo, comparten características funcionales.

Debido a la presencia de estos receptores en las células endoteliales de los vasos sanguíneos observamos que no todos los efectos de la oxitocina en el útero están mediados por un efecto directo en la musculatura miometrial, sino que existe también una regulación del tono vascular mediado por este neuropéptido.

Además de la existencia de receptores de oxitocina en los vasos sanguíneos de mayor tamaño, se ha demostrado la presencia de receptores de oxitocina en las células endoteliales de la microvasculatura del miometrio. De esta forma existe un posible papel de la oxitocina en la regulación del tono vascular de la vascularización miometrial, y por tanto una vez más, en el control de la hemorragia posparto mediante una regulación vasomotora²³.

Durante la gestación, ocurren cambios significativos en el compartimento miometrial que incluyen hipertrofia muscular y aumento de vasos sanguíneos. Un aumento en el número de células endoteliales de la microvasculatura del miometrio durante la gestación podrían servir para magnificar los efectos de la oxitocina en el compartimento vascular del miometrio.

Debido a que la oxitocina tiene afinidad por el complejo del receptor oxitocina-vasopresina, parte de su acción vasomotora la realiza por la unión a los receptores V1a, que son los que más nos pueden interesar para valorar su efecto vascular ya que parece que es a través de ellos como puede ejercer parte de su acción en la prevención de la HPP mediante vasoconstricción²¹.

1.3.2.1 Función endotelial de la oxitocina

Diferentes estudios farmacológicos realizados en humanos y en animales demuestran la existencia de un receptor endotelial vasopresina/oxitocina que regula una respuesta vasomotora mediada por la oxitocina.

Existe controversia sobre la respuesta vascular tras la unión del ligando oxitocina a su receptor y la forma que tiene esta sustancia de regular el tono vascular.

Por una parte, los receptores de oxitocina de las células endoteliales producen vasodilatación mediante la estimulación de la producción del vasodilatador óxido nítrico (NO). Este mecanismo incluye la activación de la protein kinasa C y la activación de la NO sintasa mediante Ca^{2+} . La liberación de NO actúa en las células musculares lisas de los vasos adyacentes donde produce una relajación vía guanilato ciclasa²⁴.

Sin embargo, es controvertido que exista solamente una acción vasodilatadora por parte de la oxitocina. Parece que la sensibilidad de dichos receptores varía según la localización de los vasos sanguíneos, siendo la respuesta vasodilatación o vasoconstricción según de que arteria se trate, por una distinta selectividad de los mismos a vasopresina u oxitocina²⁴. Es posible que dicha variación de la respuesta se deba al subtipo de receptor de oxitocina/vasopresina. El receptor oxitocina/vasopresina es muy heterogéneo, de tal forma que lo encontramos en el útero con un componente V_{1a} propio del territorio vascular y que permite a la vasopresina actuar sobre el miometrio. Pero a su vez encontramos en el compartimento vascular una parte del

receptor V_{1a} al que puede ligarse la oxitocina²⁵. Esta similitud molecular y funcional hace que la vasopresina pueda producir contracciones uterinas y la oxitocina retención hídrica y vasoconstricción²⁶. Por tanto, parece que es a través de estos receptores vasculares endoteliales como la oxitocina puede ejercer el efecto contrario a la vasodilatación sobre el tono vascular.

En esta línea de acción vascular, se ha demostrado que la oxitocina induce contracción de la arteria uterina, al contrario de lo que como comentábamos previamente ocurre con otras arterias en las que la oxitocina produce relajación²⁷. Está demostrada la presencia de receptores de oxitocina en las fibras musculares lisas vasculares, por lo que es imaginable que la oxitocina puede producir contracción de la arteria uterina mediante la activación de los receptores de oxitocina (sin tener en cuenta un posible efecto de vasodilatación mediado por NO). Sin embargo, en el estudio de Jovanovic que demuestra la existencia de estos receptores arteriales oxitócicos, demuestra que cuando se ocupan los receptores de oxitocina con un antagonista, se mantenía el efecto de vasoconstricción. Estos hallazgos sugieren que los receptores de oxitocina no están involucrados en este efecto vasoconstrictor de la oxitocina en la arteria uterina, si no que son los receptores V_{1a} . Estos resultados confirman la teoría planteada por otros autores de que en algunos vasos sanguíneos la oxitocina produce vasoconstricción mediante la activación de receptores de vasopresina²⁶. Efectivamente, Jovanovic et al.²⁷ demuestran en su estudio que la acción vascular de la oxitocina está mediada por los receptores de vasopresina V_{1a} .

Probablemente, la profilaxis que ejerce la oxitocina sobre la hemorragia posparto debida a atonía uterina, no sólo se basa en su efecto sobre la recuperación del tono del músculo uterino, sino probablemente también, en su efecto vasoconstrictor.

1.3.2.2 Función endotelial de la carbetocina

La carbetocina como análogo de la oxitocina puede ejercer una función vasoconstrictora de igual modo que hemos introducido en el apartado anterior, mediante la unión a receptores endoteliales $V1_a$ de la vasculatura regional uterina.

Según distintos estudios farmacológicos tanto la carbetocina como sus metabolitos activos presentan una afinidad de unión por los receptores de oxitocina de la misma magnitud que la propia molécula. De igual manera, está descrita una afinidad por los receptores miométriales de vasopresina $V1$, por lo que es previsible que siendo esta molécula de similares características funcionales a la oxitocina pueda ejercer de igual modo un efecto vasoconstrictor endotelial¹⁹.

1.3.2.3 Valoración de la función endotelial de los oxitócicos

En este trabajo se analiza esta acción endotelial de los fármacos oxitócicos sobre la función vascular con el fin de evaluar el papel de dichos fármacos en la prevención de la HPP.

La forma de evaluar la actividad vasoconstrictora de los oxitócicos que sea factible desde el punto de vista clínico es la valoración de la función endotelial vascular

mediante la determinación de ciertos marcadores de dicha función, como el **óxido nítrico** y las enzimas implicadas en su síntesis, que inducen vasodilatación, y la **endotelina**, que como sabemos es un potente vasoconstrictor producido por el endotelio.

1.4 ÓXIDO NÍTRICO

El **óxido nítrico** (NO) es una sustancia formada a partir del aminoácido L-Arginina y desempeña un papel relevante en la regulación de diversos mecanismos fisiológicos y patológicos en los sistemas nervioso, cardiovascular e inmunológico. Su formación en las células endoteliales, en respuesta a estímulos químicos y físicos, mantiene el tono vasodilatador que es esencial para la regulación del flujo y presión sanguínea. El NO producido por el endotelio y las plaquetas también inhibe la agregación plaquetaria, la adhesión leucocitaria y modula la proliferación de las células musculares lisas y por tanto la angiogénesis. Por otro lado, el NO se sintetiza también en las neuronas del sistema nervioso central, donde actúa como neuromediador con numerosas funciones fisiológicas, entre las que se incluyen, la formación de la memoria, coordinación entre la actividad neuronal y flujo sanguíneo y la regulación del dolor. En el sistema nervioso periférico actúa como neuromediador en nervios que intervienen en vasodilatación neurogénica y regula ciertas funciones gastrointestinales, respiratorias y genitourinarias. Por último, el NO se genera en múltiples reacciones inmunológicas, se ha visto que interviene en la citotoxicidad de los macrófagos activados frente a células tumorales, bacterias y virus²⁸.

1.4.1 Biología molecular del NO

La producción de NO está catalizada por una familia de enzimas llamadas las *óxido nítrico sintasas* (NOS); la óxido nítrico sintasa epitelial (eNOS) y la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) son producidas de forma constitutiva en los tejidos epitelial y neuronal respectivamente. En condiciones de estrés derivadas de procesos infecciosos o autoinmunes, se induce la producción de NO en mayores concentraciones por la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS o NOS2), en una amplia variedad de células y tejidos²⁹ (Figura 4).

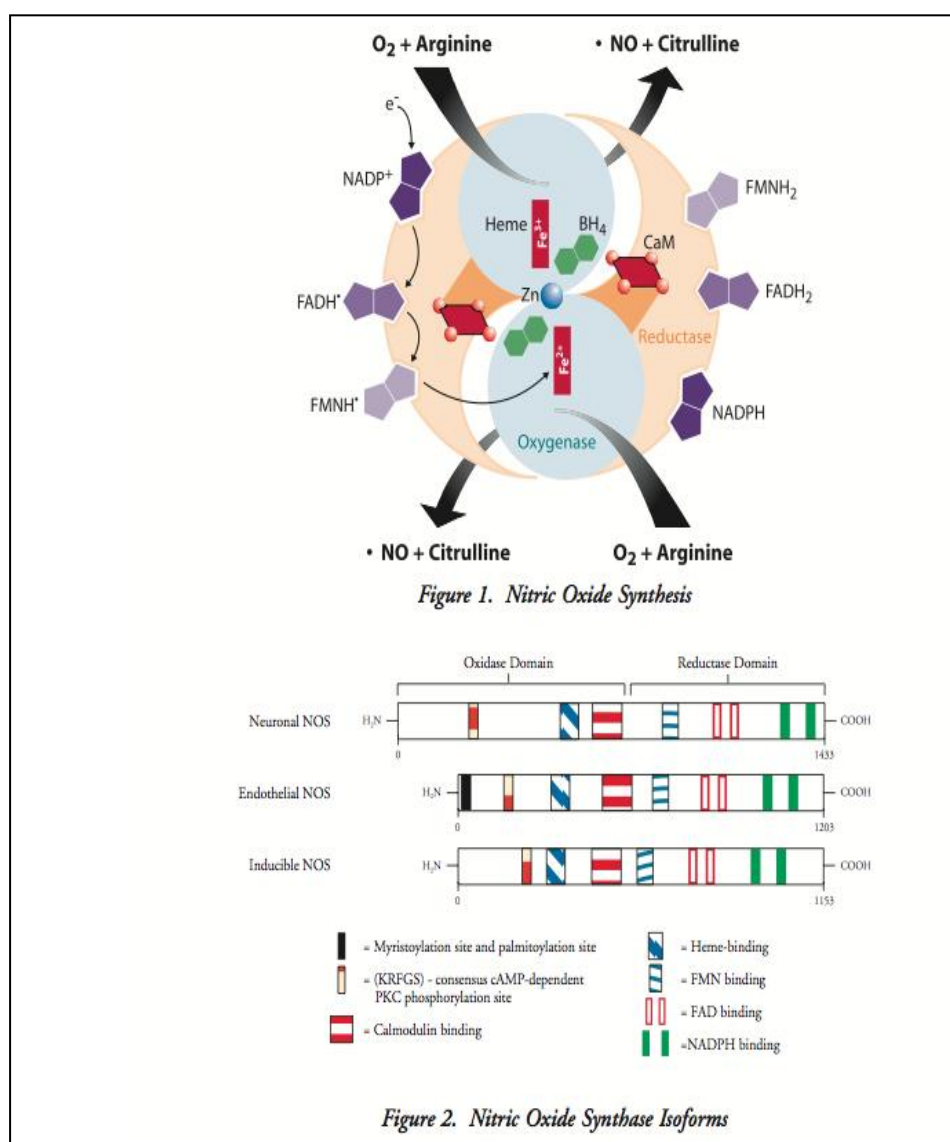


Figura 4. Mecanismo de síntesis del óxido nítrico

Diferentes son las denominaciones empleadas a la hora de identificar a las distintas isoformas enzimáticas productoras del NO y nosotros las adaptaremos aquí, desde el punto de vista académico, a la nomenclatura acordada en la XIV Reunión internacional sobre la nomenclatura farmacológica del NO y compuestos relacionados²⁸. No obstante, esta clasificación es una forma simplificada que asocia las distintas isoenzimas según su localización y acción más frecuente, siendo en realidad un sistema enzimático mucho más complejo.

Por tanto se han clasificado las NOS en al menos dos isoformas, una de las cuales es la constitutiva (cNOS) y la otra la inducible (iNOS). Con la denominación cNOS identificamos a la vez dos isoformas; una denominada endotelial (eNOS) por estar mayoritariamente presente en las células endoteliales de la pared de los vasos, aunque a esta isoforma también se la reconoce, en diversos trabajos previos con las abreviaturas (NOS tipo III, NOS-3, ecNOS). La otra NOS constitutiva ha sido denominada neuronal (nNOS) por encontrarse preferentemente en el cerebro médula espinal y sistema nervioso periférico, reconociéndose también en otros trabajos con las abreviaturas de (NOS tipo I, NOS-1, bNOS, ncNOS).

Finalmente, la isoforma de la NOS inducida por estímulos inmunológicos o inflamatorios se la conoce como iNOS y también como el caso de las anteriores en muchos trabajos se la identifica con las abreviaturas (NOS tipo II, NOS-2, macNOS, hepNOS)^{28,30}.

La división de la enzima NOS en forma constitutiva e inducible puede ser un tanto artificial, ya que las isoformas constitutivas eNOS y nNOS pueden ser inducidas

en determinadas situaciones que suponen una intensa actividad fisiológica o patológica tales como ejercicio, hipertensión, infarto o también durante el desarrollo embrionario^{28,31,32,33,34}.

Una vez caracterizados los distintos componentes del sistema NO es importante recordar sus propiedades como potente vasodilatador³⁵, inhibidor de la agregación plaquetaria y como mediador de otros agentes vasoactivos y angiogénicos como las prostaglandinas, endotelina y factor de crecimiento endotelial (VEGF)^{36, 37}, ya que todas estas funciones están relacionadas con la fisiopatología de la hemorragia puerperal.

1.4.2. Óxido Nítrico en el aparato genital femenino

El NO tiene su función particular a nivel del aparato genital femenino, y en la vascularización del mismo, así como una función más específica en todo el proceso reproductivo desde su inicio hasta el parto. Analizaremos a continuación el posible papel del NO en la regulación vascular y por tanto en la hemorragia posparto.

La relajación de la fibra muscular lisa como componente estructural activo de la pared vascular, da origen a una directa vasodilatación. El agente que desencadena este proceso fue en un principio conocido como el factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), descubierto por Furchgott y Zawadzki en 1980³⁸. Este factor es producido por la célula endotelial como consecuencia de estímulos fisiológicos, del

estrés o de los estímulos químicos que *in vivo* puedan ejercer la acetilcolina y/o la bradiquinina sobre sus respectivos receptores en la pared endotelial.

Tras comprobarse que el EDRF influía sobre el tono vascular general y en particular en el flujo sanguíneo cerebral^{30,39,40,41}, se demostró que este factor tenía las mismas características funcionales que el óxido nítrico (NO) o las de un compuesto estrechamente relacionado con él^{30, 35,42 ,43,44}.

Durante la gestación normal, se producen importantes adaptaciones fisiológicas en la madre para asegurar una adecuada perfusión placentaria y aporte sanguíneo al feto. Se produce un descenso en la resistencia periférica total y en la tensión arterial que se asocia a un incremento del 40% al 50% en la eyección cardíaca y en el volumen sanguíneo. Además, la respuesta a vasoconstrictores como la angiotensina está disminuida. Estos cambios se acompañan de un incremento de la producción endógena de NO y de su actividad, por tanto, el óxido nítrico contribuye en los cambios circulatorios y las respuestas vasculares durante el embarazo⁴⁵.

A parte de esta función vascular, el NO se describe también como un importante agente regulador de la mayoría de las funciones del aparato reproductor femenino. La ovulación, la implantación, el mantenimiento de la gestación y el parto son regulados de alguna forma por el NO (Figura 5).

Existe una evidencia creciente de la relación entre el NO y las hormonas esteroideas femeninas: el NO puede actuar de forma directa sobre la regulación de la expresión génica de determinados factores de transcripción y de proteínas activadoras que intervienen en los receptores de hormonas esteroideas como la progesterona. De

esta manera el NO puede regular las respuestas a la progesterona en el tracto genital femenino. Numerosos estudios experimentales y clínicos indican que los estrógenos y la progesterona estimulan la producción vascular de NO. De hecho, parece que durante la gestación, la progesterona es el principal factor hormonal que regula la producción de NO en el tracto genital femenino³⁷.

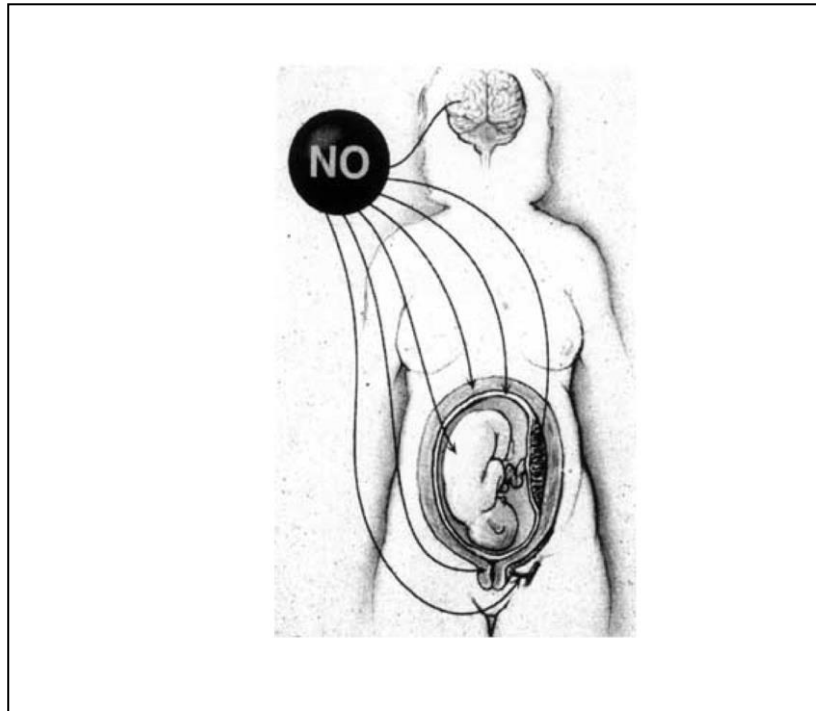


Figura 5. Influencia del NO en la mayoría de las funciones de la reproducción humana³⁷.

Por otro lado, la ovulación y la motilidad tubárica requieren de la presencia de NO. La producción de NO es esencial para el mantenimiento de la gestación; el desarrollo embrionario, la implantación y la perfusión placentaria están regulados por el NO.

Todas las isoformas de la NOS (NO sintasas) se han encontrado en el tejido miometrial y en el cérvix de numerosas especies incluyendo la especie humana⁴⁶.

En el útero, parece que el NO interviene en la regulación de las contracciones durante la gestación. Diversos estudios demuestran que el NO puede ser uno de los factores que intervienen en el mantenimiento de la quiescencia miometrial durante la gestación y que una disminución de la producción de NO, así como una disminución de la respuesta miometrial al NO cerca de la gestación a término⁴⁷, se relacionan con el inicio de las contracciones y el parto.

De hecho, se ha demostrado que el sistema NO está sobre regulado durante la gestación para mantener el miometrio relajado y que mediante una regulación a la baja se produce una disminución de la expresión de óxido nítrico sintasas en el miometrio que se asocia con el inicio de las contracciones y el parto^{47, 48}. (Figura 6).

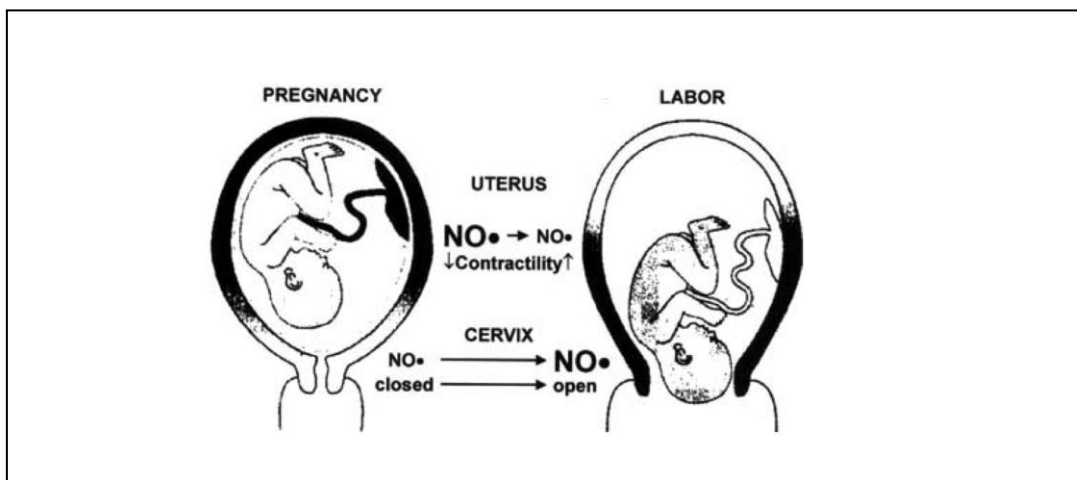


Figura 6. Modelo de la regulación del NO durante la gestación y el parto³⁷.

En experimentación básica se ha comprobado cómo el músculo liso uterino es menos sensible que el vascular a los niveles de NO durante la gestación a término frente a no gestación o mitad del embarazo^{47, 49}, es decir, existe una acción diferente a nivel

uterino independiente de lo que ocurre en el resto del sistema de musculatura lisa, por tanto una regulación de la función uterina por el NO según el momento de la gestación.

Esta hipótesis se ha ido sosteniendo en estudios posteriores como el de Ekerhovd⁴⁶ donde se pone de manifiesto la existencia de un sistema de NO miometrial en humanos capaz de producir NO e inhibir la actividad contráctil del útero, y cómo la capacidad de inhibición de las contracciones uterinas espontáneas por el NO se atenúa con el avance de la gestación^{46, 49}.

En el trabajo realizado por Jo et al.⁵⁰, se objetivó un aumento de las concentraciones séricas de NO progresivo a lo largo de la gestación con una disminución cerca del término, este resultado apoya la teoría antes descrita de que el NO puede ser uno de los factores responsables de la quiescencia uterina durante el embarazo.

Por otro lado, este mismo autor observa un aumento del NO en vena y arteria umbilical con respecto a los niveles del suero materno tras un parto espontáneo y no tras cesárea programada. Este resultado puede indicar que durante el parto espontáneo el NO juega algún papel en la circulación feto-placentaria (Figura 7).

En ausencia de una innervación autonómica, el tono vascular en la circulación útero-placentaria depende de factores endocrinos, paracrinós y sustancias vasoactivas.

Entre ellas parece que el NO es un factor importante que contribuye a que la circulación feto placentaria sea un circuito de baja resistencia⁵¹, circunstancia que es fundamental para la salud y crecimiento fetal.

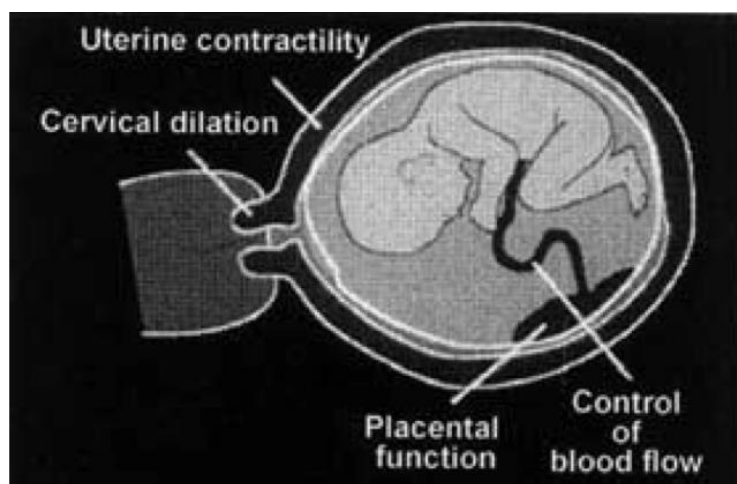


Figura 7. Papel del NO durante la gestación: La circulación feto-placentaria³⁷.

El mecanismo exacto por el cual la producción de NO va disminuyendo según progresa el parto todavía no se ha aclarado. Se ha constatado que los metabolitos plasmáticos del NO descienden durante el parto vaginal pero no durante la cesárea, manteniendo la teoría de una regulación negativa en la síntesis de NO durante el trabajo de parto⁵², independientemente de la concentración de otras sustancias reguladoras de la función vascular como el péptido atrial natriurético plasmático o cerebral.

El motivo por el que el NO se encuentra significativamente más disminuido en las mujeres que experimentan un trabajo de parto en comparación con aquellas que son sometidas a una cesárea parece que podría estar en relación con el dolor asociado al parto. En un trabajo de Chen⁵³ se comprueba que los niveles séricos de óxido nítrico (mediante la medida de sus metabolitos nitrato y nitrito) se ven afectados de modo que

tras analgesia epidural se atenúa el descenso de los mismos durante la fase activa. La analgesia espinal o raquídea alivia el dolor del parto, atenúa la elevación de la presión arterial, y frena la disminución de la producción de NO. Lo que sugiere que la disminución de la producción de NO durante el parto se relaciona con el dolor.

Finalmente lo más recomendable para nuestro estudio sería determinar los niveles de las isoformas de óxido nítrico sintasa más involucradas en la respuesta endotelial durante el parto (eNOS) y (iNOS), al ser este un tema muy complejo dentro de la práctica clínica nos limitaremos a medir las fluctuaciones en los niveles séricos totales de óxido nítrico como producto fundamental de las vías metabólicas catalizadas por las diferentes NOS en los tres momentos clave del parto por cesárea (basal o preanestesia/ tras anestesia- pretratamiento uterotónico/ postratamiento uterotónico).

1.5. ENDOTELINA

En 1988 Yanagisawa y colaboradores identificaron un potente péptido vasoconstrictor en las células endoteliales de diversas especies, entre ellas la humana. Este nuevo péptido de 21 aminoácidos contiene dos puentes disulfuro, es una molécula tridimensional en forma de una espiral cónica. La síntesis de esta molécula se produce en el endotelio en respuesta a diversos estímulos químicos y mecánicos, lo que indica la existencia de un sistema de control vascular mediado por el endotelio⁵⁴.

1.5.1. Biología molecular de la endotelina

Estructuralmente se han descrito cuatro isoformas en los humanos y en otras especies de mamíferos, la endotelina 1 (del endotelio humano y porcino), endotelina 2 y 3 (formadas por el endotelio de las ratas). Por otro lado, la endotelina 4 que tiene una secuencia homóloga a la safarotoxina, veneno de una serpiente de origen egipcio, que mata a su víctima por espasmo de las coronarias por dos mecanismos; el del mismo veneno activado y el otro por ocupación de los receptores de endotelina en la vasculatura coronaria⁵⁵.

La endotelina 1 (ET-1) es la única que se sintetiza en las células endoteliales. La endotelina 2 se sintetiza en el riñón, y la endotelina 3 está principalmente asociada al tejido nervioso⁵⁶. Nos referiremos aquí a la endotelina-1 que es la isoforma predominante y biológicamente relevante.

La estructura de la endotelina se muestra en la siguiente figura (Figura 8).

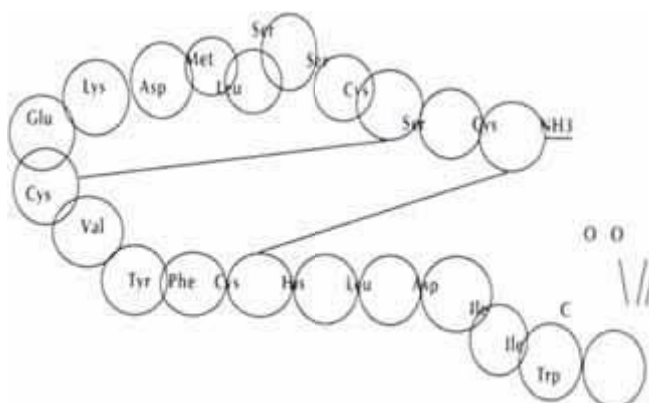


Figura 8. Estructura molecular de la endotelina.

La síntesis de endotelina se inicia en la producción de preproendotelina, molécula que contiene 200 aminoácidos y es escindida por la enzima endopeptidasa en proendotelina-1 que tiene 38 ó 39 aminoácidos; después por acción de la enzima convertidora de endotelina (metaloproteasa unida a la membrana) se produce endotelina de 21 aminoácidos⁵⁵.

El mecanismo de acción de la endotelina se explica por su unión a receptores específicos de membrana que producen la activación de varias señales intracelulares. La apertura de los canales de calcio juega un papel importante en la respuesta a endotelina. Farmacológicamente, la activación de fosfolipasa C estimulada por la endotelina es la más importante.

Existen al menos dos tipos de receptores, clasificados en función de la respuesta farmacológica. El tipo I, que incluye vasoconstricción, broncoconstricción y estimulación de la secreción de aldosterona. El tipo II incluye una vasodilatación transitoria e inhibición de la agregación plaquetaria⁵⁷.

Una de las propiedades más interesantes de la endotelina-1 es su acción mitogénica, que ha sido demostrada en células musculares lisas del sistema cardiovascular, fibroblastos y células mesangiales⁵⁸.

La propiedad más llamativa de la endotelina es la capacidad de inducir una contracción arterial lenta y sostenida, lo que se traduce en una acción hipertensiva de larga duración.

La concentración con la que esta nueva molécula produce contracción vascular es muy baja lo que indica que la endotelina es uno de los vasoconstrictores más potentes que existen. La endotelina es un vasoconstrictor 10 veces más potente que la angiotensina II⁵⁶ y 100 veces más potente que la norepinefrina⁵⁹.

La célula del endotelio renal es más sensible que otras células endoteliales del organismo a la acción de la endotelina, como resultado aumenta la resistencia vascular y se produce contracción de la célula mesangial reduciendo así la tasa de filtración glomerular y el volumen urinario. Observaciones in vitro demuestran además que provoca una reducción en la liberación de renina⁵⁶.

Se han mapeado en el organismo los receptores de endotelina hallándose en múltiples órganos y en la musculatura lisa vascular. La cantidad de endotelina en la circulación sanguínea es muy baja, sin embargo se encuentra en múltiples localizaciones y se produce cerca de sus lugares de unión, lo que sugiere que la endotelina es fundamentalmente una hormona paracrina o autocrina. Este hecho ocurre fundamentalmente en el sistema nervioso, en el sistema hipofisario, en las células musculares lisas, pericitos y fibroblastos^{55,60}.

La amplia distribución de receptores de endotelina y sus potentes acciones farmacológicas supone el potente argumento de que esta sustancia tiene una función reguladora en los sistemas cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, renal y nervioso⁵⁵. De ser así, debido a la lenta liberación y prolongada acción de la endotelina, formaría parte de una regulación a largo plazo de estos sistemas (durante horas o días). Por otra parte, la endotelina-1 puede ser producida

localmente en caso de emergencia o de defensa como en la hemostasia o reparación de heridas.

Se cree que la activación de las bombas Na/H alcalinizan el pH intracelular produciendo factores de crecimiento celular. Además se ha observado que la endotelina induce la proliferación de células musculares lisas vasculares a través de la estimulación de la síntesis de ADN y expresión de ARNm para proto-oncogenes c-myc y c-fos, en células mesangiales y fibroblastos⁶¹, y actúa sinérgicamente con el factor de crecimiento epidérmico, y el factor transformador de crecimiento alfa. Esto puede explicar la proliferación muscular en un epitelio lesionado sugiriendo un papel importante en el origen de las placas ateromatosas^{59,62}.

Diversos estímulos para la síntesis de endotelina han sido caracterizados tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*. Podemos clasificarlos en estímulos mecánicos (estrés de la ruptura de la pared vascular, presión, hipoxia), estímulos hormonales (angiotensina II, vasopresina, epinefrina, insulina), autacoides (tromboxano A₂, trombina, TGF₂) y otros como el Ca²⁺, endotoxina y ciclosporina^{55,60}.

En el caso de estrés quirúrgico se ha descrito una elevación de los niveles séricos de endotelina-1 durante la cirugía que disminuyen a medida de que el paciente recupera su estado normal⁶⁰.

El catabolismo se lleva a cabo en el hígado, pulmón y riñón, por medio de una regulación a la baja de los receptores que provoca la no internalización del complejo y se produce la degradación por medio de la enzima deamidasa a nivel del triptófano.

En resumen, las acciones de la endotelina se pueden agrupar en:

- Renal: aumenta la resistencia vascular , disminuye el coeficiente de ultrafiltración glomerular, aumenta la reabsorción de sodio.
- Cardiovascular: respuesta depresora transitoria, respuesta presora prolongada, vasoconstricción coronaria, efecto inotrópico positivo.
- Endocrino: aumenta la secreción de péptido atrial natriurético, renina plasmática y catecolaminas y aldosterona⁶³.

1.5.2. Endotelina en el aparato genital femenino

A nivel del sistema reproductivo se ha encontrado abundante endotelina 1 en el líquido folicular, probablemente producida por las células de la granulosa. El tratamiento con gonadotropina coriónica estimula la producción de endotelina a nivel del cuerpo lúteo⁶⁴.

Se ha insinuado una regulación paracrina de la contracción miometrial por producción indirecta de hormonas esteroideas en el ovario y la regulación de los receptores de endotelina en el miometrio controlada por hormonas hipofisarias (no sólo oxitocina y vasopresina). De hecho, está descrita una producción y liberación de endotelina-1 por parte del endometrio que es estimulada por la oxitocina y la vasopresina. Por otra parte, el 17β -estradiol aumenta la densidad de receptores de endotelina en el miometrio, pero sólo en ausencia de progesterona. Todos estos datos sugieren que la contracción miometrial por la endotelina está controlada no solo por hormonas hipofisarias si no también de forma indirecta por gonadotropinas vía

producción de hormonas esteroideas en el ovario y regulando los receptores de endotelina en el miometrio⁶⁰.

En la sangre materna se han observado concentraciones crecientes de endotelina a lo largo del embarazo, llegando a un pico máximo a término. Posteriormente se produce un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de ET-1 durante el parto con dolor, y disminuyen a niveles normales tras el parto, lo que sugiere que la endotelina-1 desarrolla algún papel durante el embarazo^{60,65}.

Tras el parto los niveles de mRNA de ET-1 a nivel uterino aumentan significativamente como se recoge en el día 0 posparto y van descendiendo gradualmente a niveles basales hacia el día 14 tras el parto. Así lo demuestra el estudio realizado por Uchida⁶⁶ que observaron endotelina-1 en células endometriales y miometriales en el útero posparto. Por este motivo se cree que existe un posible papel de la ET-1 en el útero para la recuperación por los cambios ocasionados durante la gestación y el parto⁶⁶.

Se ha descrito que la endotelina-1 está relacionada en el control del sangrado mediante una vasoconstricción pero también en la regeneración endometrial mediante su acción mitogénica⁶⁷.

En la placenta, existen sistemas locales de sustancias vasoactivas, entre ellas endotelina1, así como enzimas relacionadas con la cascada del ácido araquidónico (COX-2, PGE y PGF sintasas) que ven aumentada su expresión de mRNA. Todo lo cual se ha relacionado tanto con el desarrollo placentario como con el desprendimiento de las

membranas fetales tras el parto⁶⁸. La síntesis placentaria de endotelina de forma anómala puede estar relacionada con la isquemia placentaria y la preeclampsia⁵⁵.

La endotelina también es producida por las células amnióticas. La concentración de ésta en el líquido amniótico, en la arteria y vena umbilical es muy alta al finalizar la gestación (mayor que la del plasma materno), sugiriendo una posible acción en el cierre de la arteria umbilical tras el nacimiento y tal vez del ductus arterioso. Además, la endotelina producida a nivel del útero grávido regula el flujo útero-placentario, desde las pequeñas arterias intramiométriales que son muy sensibles a la endotelina^{60,65}.

1.6. ANESTESIA EN EL PARTO POR CESÁREA

La elección de la técnica anestésica para la intervención obstétrica de la cesárea se basa en el equilibrio entre la preferencia de las mujeres y los riesgos y beneficios de cada una de las técnicas para la madre y para el neonato.

La mortalidad materna relacionada con la anestesia ocurre con más frecuencia cuando se utiliza anestesia general para la cesárea⁶⁹. Pero además de una mayor mortalidad encontramos otros riesgos de la anestesia general que aumentan la morbilidad entre los que se incluyen: intubación orotraqueal fallida, ventilación fallida, neumonía por aspiración, trauma dental, náuseas y vómitos postoperatorios, lactancia retardada y sedación del neonato⁷⁰.

Sin embargo, las técnicas regionales de anestesia, evitan dichos riesgos y permiten a la madre estar despierta durante el nacimiento de su hijo.

Los distintos tipos de anestesia neuroaxial se clasifican según el lugar donde se administra el fármaco:

- Epidural o peridural: Los fármacos anestésicos se inyectan en el espacio inmediatamente externo o por fuera de la duramadre. Se utiliza cuando se requiere un bloqueo de larga duración como en el trabajo de parto. Esta ubicación permite la colocación de un catéter para su administración continua. La analgesia epidural durante el trabajo de parto se puede extender para proporcionar anestesia quirúrgica si fuera necesaria la operación de la cesárea.
- Espinal o raquídea: Los fármacos se inyectan en el espacio raquídeo por dentro de la duramadre, donde se encuentra el líquido cefalorraquídeo, la médula espinal y los nervios espinales. Debido a que el anestésico está en contacto directo con las estructuras nerviosas, las dosis del fármaco necesarias para alcanzar el bloqueo espinal son menores que en la anestesia epidural. De esta manera los efectos a nivel sistémico son menores. Su técnica es simple, de inicio rápido, con un bajo índice de fallo y proporciona una excelente relajación durante la cirugía.

Debido a las características previamente descritas, el tipo de anestesia más comúnmente utilizada en la cesárea programada es la anestesia raquídea. Por este motivo, es la anestesia que se utiliza de forma habitual en nuestro centro, y la que se utilizó en las pacientes del estudio. Además, el uso de otro tipo de anestesia fue

considerado criterio de exclusión por no estar indicado en el tratamiento con Carbetocina.

1.6.1. Fármacos utilizados para la anestesia espinal o raquídea

Para alcanzar el bloqueo regional necesario para la realización de la cesárea se utilizan distintos fármacos, que se describen a continuación:

- Bupivacaína: Se trata de un anestésico local cuyo mecanismo de acción es mediante el bloqueo de los canales de calcio. La bupivacaína tiene diversas presentaciones. Dentro de sus características se encuentra el término de baricidad, según la densidad de las soluciones en las que se encuentre el fármaco. En el caso de este estudio se utilizó en todas las pacientes bupivacaína hiperbárica, que es la forma más común de administración para la anestesia raquídea, en la que la bupivacaína tiene una mayor densidad que el líquido cefalorraquídeo. Por tanto el anestésico local utilizado fue bupivacaína hiperbárica al 0,5%.
- Fentanilo: Es una agonista opioide utilizado en analgesia y anestesia. Se añade a la bupivacaína para mejorar la duración y la calidad de la anestesia raquídea o epidural.
- Efedrina: Amina simpaticomimética que se utiliza de manera profiláctica para disminuir la incidencia de hipotensión durante la anestesia raquídea.
- Atropina: Anticolinérgico ampliamente utilizado en anestesia para el tratamiento de la bradicardia producida en anestesia locorregional en la que se produce un predominio de la acción del sistema parasimpático.

1.6.2. Efectos hemodinámicos de la anestesia espinal o raquídea

Para proporcionar un bloqueo adecuado para la cesárea es necesaria una anestesia espinal hasta el nivel T4. Como consecuencia, es casi inevitable un bloqueo simpático completo y una disminución del retorno venoso al corazón. Este efecto está habitualmente exacerbado por cierto grado de compresión de la vena cava inferior, lo que provoca hipotensión y disminución de gasto cardíaco.

La hipotensión materna es la complicación más frecuente de la anestesia espinal, con una incidencia del aproximadamente el 100%. La mayoría de los autores definen la hipotensión como una presión sanguínea sistólica materna por debajo del 70% al 80% de los registros iniciales o un valor absoluto menor de 90 mmHg a 100 mmHg o ambos⁷¹.

A pesar de que todas las técnicas regionales se asocian con hipotensión materna, la aparición más lenta y la menor incidencia de esta complicación durante la anestesia espinal pueden hacer que no sea necesaria la utilización de ningún fármaco adicional para su prevención como la efedrina. Sin embargo, la ocurrencia más frecuente y el comienzo rápido de la hipotensión durante la anestesia espinal han estimulado a los anestesiólogos a tratar de prevenir o disminuir los síntomas maternos asociados como náuseas, vómitos o pérdida de consciencia al establecer el bloqueo.

Actualmente se utilizan varias estrategias para disminuir o prevenir la hipotensión, que incluyen: asegurar la posición materna más adecuada con el útero alejado de la vena cava, la infusión de líquidos para aumentar el volumen sanguíneo

efectivo y la administración de efedrina para provocar una vasoconstricción de la circulación periférica y aumentar la frecuencia cardíaca⁷¹. Otros profesionales optan por la administración de otro vasopresores como alfaagonista fenilefrina o el metaraminol que actúa principalmente mediante vasoconstricción.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1. PLANTEAMIENTO

Dada la importancia clínica de la hemorragia posparto se han desarrollado diferentes fármacos y maniobras para su prevención y tratamiento.

El mecanismo de acción de los fármacos oxitócicos en la prevención de la atonía uterina mediante la estimulación de las contracciones uterinas rítmicas y mantenidas está bien definido. Sin embargo, además de esta actividad uterotónica existe una teórica acción a nivel vascular que podría justificar una vasoconstricción y por tanto un papel hemostático que aumentaría la eficacia de los fármacos oxitócicos en la prevención de la hemorragia puerperal.

Diferentes estudios describen la existencia de receptores de oxitocina a nivel de los vasos sanguíneos así como una respuesta vascular vasoconstrictora tras tratamiento oxitócico.

El NO y la endotelina representan los marcadores bioquímicos que nos permiten evaluar la función vascular. Las variaciones de los niveles séricos de estos marcadores en relación a la administración de fármacos oxitócicos nos permitirán definir de una manera más aproximada el efecto vascular de la oxitocina y la carbetocina.

Para ello se analizarán niveles sanguíneos de estas sustancias en situación basal, tras anestesia epidural y tras administración del fármaco uterotónico.

Además de los marcadores serológicos de función endotelial, los fármacos oxitócicos podrían tener una repercusión a nivel hemodinámico que podría evaluarse con la monitorización de las modificaciones de la tensión arterial. Esta variable nos indicará también la función endotelial en estas tres determinaciones, y nos permitirán completar la información aportada por el NO y la endotelina.

La aparición de un nuevo fármaco oxitócico, la carbetocina, nos amplía la perspectiva del estudio pues además de verificar esta acción endotelial de los oxitócicos mediante un elemento adicional, nos permitirá evaluar la potencia farmacológica al poder compararla entre los fármacos disponibles en la actualidad.

2.2. OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

Evaluación de la función endotelial vascular de los fármacos oxitócicos administrado en la prevención de hemorragia posparto en pacientes con cesárea programada. A nivel molecular mediante la determinación de niveles séricos de óxido nítrico y endotelina-1 y a nivel sistémico mediante la evaluación de los cambios hemodinámicos.

Evaluación de la posible diferencia de dicha función endotelial según el oxitócico utilizado.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluación de las posibles diferencias entre los distintos fármacos oxitócicos en la pérdida hemática y en la prevención de la hemorragia posparto.
- Evaluación de la eficacia de los fármacos oxitócicos.
- Evaluación de la seguridad de los fármacos oxitócicos en la prevención de la hemorragia posparto.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

3.1.1. Población de estudio

La muestra de la población estudiada está constituida por mujeres que son pacientes del Hospital Universitario de Getafe, área sanitaria 10 de la Comunidad de Madrid.

Se incluyeron en el estudio las pacientes candidatas a la finalización de la gestación de manera programada mediante cesárea. El motivo por el que el estudio se realiza solamente en parto por cesárea se debe a que una de las opciones terapéuticas de uno de los grupos de tratamiento es la carbetocina. Este fármaco sólo está aprobado para su uso en la prevención de la hemorragia tras el parto por cesárea.

Se excluyeron las pacientes que cumplían los siguientes criterios (Tabla 2):

- Patología renal.
- Patología hepática.
- Patología cardíaca.
- Preclampsia.
- Epilepsia.

El motivo por el que se excluyeron pacientes con estas patologías es porque todas ellas son contraindicaciones para el uso de uno de los fármacos utilizados, carbetocina.

También fueron excluidas aquellas pacientes que precisaban anestesia general para realización de la cesárea. Dentro de las indicaciones de la carbetocina solamente puede utilizarse en pacientes a las que se le realiza la cesárea utilizando anestesia espinal o raquídea.

Otros criterios de exclusión fueron todas aquellas situaciones que pudieran ser causas de alteraciones vasculares y de la hemostasia que puedan alterar tanto la incidencia de HPP como la respuesta vascular en la muestra.

Las alteraciones que se consideraron como criterio de exclusión fueron:

- Hipertensión arterial.
- Enfermedades endocrinas tales como diabetes gestacional o pregestacional insulínica y patología tiroidea pregestacional.
- Alteraciones en la coagulación.
- Alteraciones plaquetarias.

Tabla 2. Criterios de exclusión	
Contraindicaciones de Carbetocina	Patología Renal
	Patología Hepática
	Patología Cardíaca
	Preeclampsia
	Epilepsia
	Anestesia general
Alteración de la hemostasia y función vascular	Diabetes
	Patología tiroidea
	Hipertensión arterial
	Coagulopatías
	Alteraciones plaquetarias

3.1.2. Análisis descriptivo de la muestra

La muestra total consta de 50 pacientes (N=50). Para una mayor homogeneidad de la muestra se incluyeron en cada uno de los grupos 25 pacientes.

Los grupos se dividen según el tratamiento recibido. Por una parte tenemos el primer grupo, GRUPO A, que recibió carbetocina según la dosis y pauta recomendada en su ficha técnica: Carbetocina, Bolo i.v. único de 100 mcg (1 ampolla).

Por otra parte, un segundo grupo, GRUPO B, en el que se utilizó la dosis habitual de oxitocina en la pauta utilizada para la prevención de la hemorragia posparto: Bolo i.v. de 20 UI seguido de perfusión de 20 UI de oxitocina en 8 horas.

En la Tabla 3 se resumen las características basales de las pacientes incluidas en el estudio según el grupo de tratamiento.

TABLA 3: RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PACIENTES							
		Carbetocina			Oxitocina		
		Media	DE	Porcentaje	Media	DE	Porcentaje
Edad (años)		32,4	4,2		33,2	3,2	
Peso (kg)		80,3	17,4		80,4	15,1	
Raza	Blanca			92%			96%
	Negra			4%			4%
	Otra			4%			0%
Edad gestacional (semanas)		38,0	1,5		37,6	1,8	
Hábito tabáquico	No			92%			84%
	Si			8%			16%
Número de cigarrillos día	No fumadora			92%			84%
	Menos de 5			0%			4%
	5-10 cig/día			4%			12%
	Más de 20			4%			0%
Paridad	Múltipara			20%			12%

Las variables recogidas que caracterizan a las pacientes de la muestra son variables básicas que pueden estar en relación con el análisis del objetivo principal, es decir, que puedan influir en la respuesta vascular de los fármacos oxitócicos. La homogeneidad de las pacientes de la muestra en cuanto a estas características demográficas básicas se describe en el primer apartado de resultados tras su estudio y comparación estadística entre grupos.

Añadimos aquí una anotación en cuanto a la edad gestacional. Durante el seguimiento del final de la gestación, se diagnostican las posibles causas que pueden indicar la programación de finalización del parto mediante cesárea. El consenso es que esta finalización se haga a las 39 semanas⁷².

No obstante, la edad gestacional de las pacientes de la muestra incluye un rango amplio, que incluye pacientes con edad gestacional de 37 semanas (término precoz) y pacientes pretérmino (34-36 semanas). Esta edad gestacional previa al término indicado para realizar la cesárea es debido a las diferentes causas de la propia indicación de la cesárea programada.

De esta manera, en 16 pacientes se indicó finalizar la gestación con un rango de edad gestacional entre 32 y 37 semanas.

Los motivos para esta indicación fueron predominantemente gestaciones gemelares con alguna patología o factor de riesgo asociado. Las características de estas gestaciones pretérmino y término precoz y sus indicaciones para finalizar la gestación se resumen en la siguiente tabla (Tabla 4).

A pesar de las posibles diferencias en la edad gestacional según el grupo de tratamiento, la edad gestacional fue homogénea en ambos grupos sin encontrarse diferencias estadísticas, grupo carbetocina $38 \pm 1,5$ semanas y grupo oxitocina $37,6 \pm 1,8$ semanas, como se detalla más adelante en el apartado de resultados.

Tabla 4. Distribución de las gestaciones entre 34 y 37 semanas en ambos grupos de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Paciente	Indicación finalizar gestación	Edad gestacional (semanas)
A CARBETOCINA	14	Gemelar	37
	20	Gemelar	36
	24	Gemelar	35
	26	Gemelar	35
	37	Gemelar	36
	46	P. Nalgas	37
	50	Gemelar * CIR	34
B OXITOCINA	12	Cesárea iterativa+Macrosomía	37
	29	Cesárea iterativa+Macrosomía	37
	30	Gemelar	37
	32	Placenta previa	37
	36	Gemelar	36
	38	Gemelar	37
	43	P. Nalgas* Bajo Peso	37
	44	P. Transversa	37
	45	Gemelar	35

3.1.3. Fármacos oxitócicos

3.1.3.1. Carbetocina (DURATOBAL®)

El principio activo del Duratobal® es la carbetocina, un análogo estructural de la oxitocina para la prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o raquídea.

La forma de administrar este fármaco es mediante la extracción de 1 ml del medicamento, 1 ampolla y administrarlo sólo mediante inyección intravenosa, en bolo.

Su administración debe ser realizarse tras el nacimiento mediante cesárea, y rápidamente tras la extracción del niño, preferiblemente antes de extraer la placenta.

Este fármaco está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Durante el embarazo y parto antes de la extracción del niño.
- Hipersensibilidad a Carbetocina, oxitocina o cualquiera de sus excipientes.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Casos de pre-eclampsia y eclampsia.
- Trastornos cardiovasculares graves.
- Epilepsia.

Las propiedades farmacológicas y clínicas de carbetocina son las de un agonista de oxitocina de acción prolongada. En el útero posparto, la carbetocina es capaz de incrementar el índice y la fuerza de las contracciones espontáneas uterinas. El inicio de

la contracción uterina después de la administración del fármaco es rápido, obteniéndose una contracción firme a los dos minutos.

Dentro de las propiedades farmacocinéticas de la carbetocina, ésta muestra una eliminación bifásica después de su administración i.v. con farmacocinéticas lineales en el intervalo de dosis de 400 a 800 microgramos. La semivida de eliminación terminal es aproximadamente 40 minutos. El aclaramiento renal de la molécula sin modificar es bajo, < 1% de la dosis inyectada se excreta sin cambios por el riñón.

Los excipientes del preparado farmacológico Duratobal® son cloruro sódico, ácido acético glacial para ajuste de pH y agua para inyección.

3.1.3.2. Oxitocina (SYNTOCINÓN®)

La oxitocina está comercializada en nuestro medio como Syntocinón®, indicado para la provocación del parto a término, como estímulo de la contractilidad en casos de inercia uterina primaria y secundaria y para el control de la hemorragia posparto.

La composición es de 1ml que contiene 10 UI de oxitocina sintética.

La forma de administración es mediante infusión endovenosa y en casos urgentes para el tratamiento de la hemorragia puerperal puede utilizarse en bolo intravenoso o intramuscular tras el alumbramiento de la placenta.

El fármaco está contraindicado en las siguientes situaciones que se incluyen en su ficha técnica:

- Historia de hipersensibilidad a oxitocina.
- En caso de desproporción cefalopélvica, presentación anómala, toxemia severa, predisposición a embolia de líquido amniótico, placenta previa, contracciones hipertónicas, distocias mecánicas y en caso de sufrimiento fetal a no ser que sea inminente el nacimiento.

La constitución química y sus propiedades farmacológicas son idénticas a las de la hormona oxitócica natural del lóbulo posterior de la hipófisis.

En sus propiedades farmacocinéticas cuando se administra mediante inyección intravenosa o intramuscular para la prevención de la hemorragia posparto, Syntocinón® actúa con un periodo de latencia inferior a un minuto. La respuesta dura entre 30 y 60 minutos cuando se administra intramuscular siendo esta respuesta menor cuando la vía de administración es intravenosa.

Posee una corta semivida plasmática que oscila entre 3 y 17 minutos. La unión a proteínas plasmáticas es muy baja.

La oxitocina se elimina del plasma principalmente por vía hepática y renal. Menos del 1% se excreta en la orina de manera inalterada.

Los excipientes son etanol, acetato sódico trihidratado, clorobutanol, ácido acético glacial y agua para inyección.

La forma de administrar este fármaco para la prevención de la HPP varía según los protocolos asistenciales de cada centro. En este estudio se mantuvo la administración de oxitocina como en el resto de las pacientes a dosis inicial de 20 UI en suero de 500 ml y una perfusión de 20 UI en un suero de 500 ml durante las ocho horas posteriores al parto.

3.1.4. Análisis de muestras

El análisis de las muestras fue realizado por Laboratorios Unilabs previo almacenamiento en el laboratorio del Hospital Universitario de Getafe.

Se utilizaron muestras de plasma con EDTA como anticoagulante. Las muestras fueron centrifugadas durante 15 minutos y se congelaron las alícuotas a -20° para su posterior análisis.

3.1.4.1. Análisis de ÓXIDO NÍTRICO

Para la determinación del óxido nítrico (NO) de las muestras de plasma se utilizaron los kit de Parameter® Total NO/Nitrite/ Nitrate Assay de R&D Systems, Inc. Catalog Number KGE 001.

Este método determina concentraciones de óxido nítrico basándose en la conversión enzimática del nitrato al nitrito por la nitrato reductasa. La reacción está

seguida de la detección colorimétrica del nitrito como azoderivado del resultado de la reacción de Griess. La reacción de Griess se basa en la reacción en dos pasos de diazotización en la que el NO_2 acidificado produce un agente nitrosante que reacciona con el ácido sulfanílico para producir el ion de diazonio. Este ion se acopla al N-(1-naftilo) etilendiamina para formar el azoderivado cromofórico que absorbe la luz a 540-570 nm.

Los materiales que contiene el kit son:

- Microplacas: 2 Microplacas de poliestireno con 96 pocillos.
- Nitrato reductasa. 1 vial de nitrato reductasa liofilizada.
- Contenedor de diluyente de nitrato reductasa: 1,2 mL de un sistema tampón que contiene glicerol.
- NADH: 2 viales de β -nicotinamida adenina nucleotido reducido liofilizado.
- Nitrato standard: 0,5 mL de solución de nitrato sódico (2000 $\mu\text{mol/L}$) en solución tamponada.
- Nitrito standard: 0,5 mL de solución de nitrito sódico (2000 $\mu\text{mol/L}$) en solución tamponada.
- Reacción diluyente concentrada: 30 mL de tampón concentrado que contiene detergente.
- Reactivo Griess I: 12 mL de sufanimida en N-2- ácido hidrociorhídrico.
- Reactivo Griess II: 12 mL de N-(1-naftilo) etilendiamina en N-2-ácido clorhídrico.



Figura 9. Microplaca para análisis de NO y ET-1

La sensibilidad descrita por el laboratorio que comercializa y analiza el kit describe que tras 52 análisis la mínima dosis detectable (MDD) se incluye en el rango entre 0.09-0.78 $\mu\text{mol/L}$. La media de MDD fue 0.25 $\mu\text{mol/L}$.

3.1.4.2. Análisis de Endotelina-1

Para la determinación de la endotelina-1 (ET-1) de las muestras de plasma se utilizaron los kit de Human Endotelin-1 Immunoassay de R&D Systems, Inc. Catalog BBE5.

El procedimiento utiliza la técnica de inmunoanálisis de enzima cuantitativa. El método se basa en una microplaca recubierta previamente por un anticuerpo específico para ET-1. Las muestras son pipeteadas en los pocillos de la microplaca y la ET-1 presente se une en modo de sándwich con el anticuerpo fijado y el anticuerpo específico

para ET-1 ligado a la enzima. Posteriormente se lava para eliminar cualquier resto de sustancia libre que no se haya ligado. Se añade un sustrato a los pocillos y el color se desarrolla en proporción a la cantidad de ET-1 unida. El desarrollo del color se para y la intensidad del mismo se cuantifica y se mide.

Los materiales de los que consta el kit son:

- ET-1 Microplaca: Microplaca con 96 pocillos cubiertos con anticuerpo de rata frente a ET-1 humana.
- ET-1 Standards: ET-1 humana sintética liofilizada que contiene azul índigo. Las concentraciones de ET-1 después de la prueba se muestran en una etiquetas que contiene el kit.
- Muestra de diluyente: 20 mL/vial de proteína base con colorante índigo y conservantes.
- ET-1 Concentrado de conjugados: 0.3 mL/vial de anticuerpo para ET-1 conjugada en peroxidada de rábano (HRP) tamponado con conservantes.
- Diluyente conjugado: 11mL/vial de diluyente para concentrado de conjugados de HRP, con colorante rojo y conservantes.
- Control de ET-1: ET-1 sintética liofilizada
- Concentrado tamponado para el lavado: 20mL/vial de concentrado de surfactante tamponado con conservantes.
- Sustrato: 11ml/vial de solución sustrato, tetrametilbenzidina.
- Solución para frenar el proceso: 11mL/vial de solución ácida.

La sensibilidad de este kit para la determinación de ET-1 es de un mínimo detectable de 1.0 pg/mL.

La especificidad de este kit posee escasos niveles de reactividad cruzada con proteínas relacionadas: big endotelin (precursor de endotelina) <1%, safarotoxina <2%, ET-2 45% , ET-3 14%. En muestras de plasma normales, la ET-2 está estimado que está presente en menos del 20% del nivel de ET-1, la ET-3 está estimado que esta presente en el 50% del nivel de ET-1. Big endotelin circula en una cantidad que duplica el nivel de ET-1.

3.1.5. Muestras hematológicas

Para el estudio del NO y de la endotelina según las técnicas previamente descritas, fue necesaria la realización de tres extracciones a cada paciente.

En cada extracción se obtuvieron tres tubos, uno de bioquímica (tapón marrón) y otros dos de plasma, tubo hemograma (tapón malva).

Además de las determinaciones de los marcadores de función endotelial, una de las muestras de la primera extracción se utilizó para la realización de un hemograma para la valoración del estado de la serie roja previo a la cirugía. Para la valoración de la pérdida hemática basada en las modificaciones de la hemoglobina y hematocrito, se utilizaron las muestras de hemograma que por protocolo se extraen el día después de la cirugía.



Figura 10. Tubos de extracción de muestras de sangre.

3.2. MÉTODO

3.2.1. Metodología del estudio

Las pacientes que se incluyen en el estudio son pacientes con indicación de finalización de la gestación mediante cesárea programada que no cumplan ningún criterio de exclusión.

La consulta de Fisiopatología Fetal fue el lugar de reclutamiento de las pacientes para el estudio ya que es el lugar donde se controla a las pacientes en el último periodo de la gestación, y es en esta consulta donde en el caso en el que exista indicación obstétrica se planifica la cesárea programada.

El responsable de la consulta fue quien informaba a las pacientes sobre la posibilidad de participar en el estudio. El médico que invitaba a la paciente a participar en el estudio entregaba una hoja de información a la misma y el consentimiento informado para aclarar todas las dudas que le pudieran surgir a la paciente. La paciente devolvía el consentimiento informado firmado el día de ingreso para la cesárea programada y a partir de ese momento era incluida en el estudio.

Una vez que la paciente pasaba a formar parte de la muestra, se abría un cuaderno para la recogida de datos.

Según el protocolo de nuestro servicio las pacientes que van a ser intervenidas de una cesárea programada ingresan la noche anterior. El día de la cirugía pasan a una sala de reanimación donde son evaluadas por el servicio de anestesia, en esta sala es donde se inicia el protocolo del estudio.

El ginecólogo que va a realizar la cesárea asigna un tratamiento A (Carbetocina) o B (Oxitocina), de esta manera aunque no se realizó aleatorización se asigna un grupo u otro al azar.

Según el tratamiento asignado la paciente participará en algunos de los dos grupos:

- GRUPO A: Tratamiento con Carbetocina, 100 microgramos, dosis única en bolo i.v. (1 ampolla Duratobal®).
- GRUPO B: Tratamiento con Oxitocina, inyección i.v de 20 UI en suero de 500 ml, perfusión i.v. con 20 UI en 500 ml durante 8 horas.

En la sala de preanestesia, el anestesista valora a las pacientes previamente a la intervención. En ese momento decide según esta evaluación el tipo de anestesia que pondrá a la paciente, epidural, raquídea o general. En caso de indicación de anestesia general la paciente fue excluida del estudio.

Extracciones de las muestras de sangre

Una vez confirmada la inclusión en el estudio se inician las extracciones de muestras de sangre.

- Extracción 1: Determinaciones basales. Obtención de tres tubos de sangre para la determinación de NO y endotelina basales de la paciente. Además obtención de hemograma para determinar hemoglobina y hematocrito inicial previa a la cirugía.
- Extracción 2: Determinación tras anestesia. Obtención de tres tubos de sangre para la determinación de NO y endotelina tras administración de fármacos anestésicos con el fin de analizar una posible influencia de los mismos en los niveles serológicos de los marcadores de función vascular. La extracción se realiza una vez alcanzado el nivel de analgesia deseado, pues este momento es el que ha considerado como punto en el que pudiera tener un efecto a nivel vascular.
- Extracción 3: Determinación tras administración del fármaco oxitócico. Obtención de tres tubos de sangre a los quince minutos tras la administración del fármaco oxitócico asignado según el grupo de tratamiento.

Por tanto, las extracciones no alteraron el proceso habitual de la cesárea programada. El procedimiento que siguieron el anestesista y ginecólogo es el que se

sigue de forma rutinaria, no suponiendo la participación de la paciente en el estudio ninguna modificación de la conducta habitual.

Al finalizar la intervención la paciente pasa a una sala de observación donde se registró la evolución posterior según las variables secundarias descritas en el protocolo del estudio para la valoración de la respuesta uterotónicas. Estas variables se midieron durante las dos horas que permanece la paciente en observación en la sala de reanimación y durante su ingreso hospitalario habitual del puerperio inmediato (4 días), no suponiendo en ningún caso que la participación en el estudio le hiciera permanecer más tiempo ingresada.

Las variables relacionadas con la involución uterina (altura uterina y loquios) fueron examinadas por el personal de enfermería de la sala de reanimación, siendo este personal siempre el mismo y habiendo sido entrenadas en la valoración de estas variables previamente.

La valoración de la pérdida hemática mediante análisis clínicos se evaluó comparando el hemograma de la extracción 1 (basal previo a la cirugía) con el hemograma que se realiza de forma rutinaria el día después de la cesárea.

3.2.2. Análisis estadístico

Se trata de un estudio observacional, prospectivo, abierto, controlado en paralelo. Siendo conscientes de que la mejor opción para demostrar nuestra hipótesis era

la realización de un estudio aleatorizado, así fue solicitado al Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro pero no fue autorizado por tratarse en uno de los grupos con un fármaco no autorizado en el centro en aquel momento. Si se autorizó la realización de un estudio observacional. Posteriormente, una vez introducido el fármaco en el centro se nos permitió el comienzo del estudio y se realizó aleatorización previa a la cesárea de los casos, que fueron asignados a ser tratados con el fármaco correspondiente según la indicación del cuaderno de recogida de datos que tenía un número de caso asignado a tratamiento A o B.

Debido a la ausencia de estudios previos comparando oxitocina y carbetocina respecto a la variable principal descrita en este estudio no se pudo determinar de antemano el tamaño muestral. Por ello, planteamos el mismo como un estudio de viabilidad que pretende poner a prueba la logística y recopilar información antes de que se lleve a cabo un estudio más amplio donde se podrá determinar la muestra necesaria en base a nuestros resultados. Para conseguir una representatividad aceptable en cada grupo y garantizar una distribución de las variables lo más cercana posible a la normalidad, hemos estimado que deben recoger una muestra de 25 pacientes por cada grupo.

Método estadístico

Los datos fueron analizados con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS inc.).

Las variables cualitativas se resumen con la frecuencia absoluta (N) y la relativa en forma de porcentaje (%).

Las variables cuantitativas se describen mediante la media como medida de tendencia central y la desviación típica, y el rango como medida de dispersión según corresponda.

La comparación múltiple entre los valores de las variables cuantitativas se efectuó por análisis de la varianza (ANOVA).

El test estadístico empleado para las variables continuas es chi-cuadrado (χ^2) con corrección de Yates o el test exacto de Fisher cuando alguno de los valores esperados era inferior a cinco, y t de student o la U de Mann-Whitney (cuando no pudo asumirse la normalidad en la distribución de las variables para las variables discretas).

El nivel de significación estadística que se utilizó fue de $p < 0,05$.

3.2.3. Descripción de las variables utilizadas

3.2.3.1. Variables principales

Las variables principales son los niveles séricos de óxido nítrico y endotelina-1. Esta variable está representada en tres valores diferentes de cada uno de los marcadores como resultados de las tres determinaciones:

- Endotelina-1: Endotelina-1 Basal, Endotelina-1 después de la anestesia, endotelina-1 15 minutos después de la administración del oxitócico.

- Óxido nítrico: NO basal, NO después de la anestesia, NO 15 minutos después de la administración del oxitócico.

Por otra parte, está la segunda variable principal que son las mediciones de la tensión arterial sistólica y diastólica. Esta variable está representada por tres valores de tensión arterial sistólica y tres valores de tensión diastólica, uno por cada una de las mediciones en los tres momentos del análisis (basal, tras la anestesia y a los 15 minutos del fármaco).

3.2.3.2 Variables secundarias

3.2.3.2.1. Datos generales de las pacientes

Se recogieron los datos epidemiológicos basales de las pacientes que se consideraron de interés tanto para el riesgo de hemorragia posparto como aquellos que pudieran influir en la respuesta vascular de los fármacos oxitócicos. Esta variables incluyeron:

- Edad: Expresada en años y analizada en intervalo de edad y media de edad en años.
- Peso: Expresado en kilogramos, analizado como media en kilogramos.
- Raza: Blanca, negra y otras, siendo esta tercera solamente una paciente que pertenece a la raza amarilla.
- Hábito tabáquico: Se consideró esta variable como factor importante que podía influir en la respuesta vascular de los fármacos. Se obtuvieron los porcentajes de

pacientes fumadoras y no fumadoras y se cuantificó la cantidad de cigarros fumados al día, dividiéndolo en categorías como <5 cigarros/día, entre 5-10 cigarros/día, entre 11-20 cigarros/día y más de 20 cigarros/día.

- Edad gestacional: Expresada en semanas de gestación. Cuando la edad gestacional no eran semanas enteras cumplidas se aproximaron a la semana superior cuando eran cuatro o más días y la inferior cuando eran menos de tres días.

3.2.3.2.2. Antecedentes obstétricos

Dentro de los antecedentes obstétricos se incluyeron como variables interesantes para el estudio aquellos datos de la gestación actual y de las anteriores que pudieran influir en la aparición de la hemorragia posparto.

- Paridad y número de abortos.
- Parto anterior: Parto eutócico, instrumental o cesárea.
- Indicación de la cesárea anterior: Presentación anómala, placenta previa, riesgo de pérdida de bienestar fetal, desproporción pélvico-cefálica o no progresión de parto y otras indicaciones. El motivo de analizar esta variable es que la indicación de la cesárea anterior puede influir en la indicación para la cesárea actual ya que en muchas ocasiones esta circunstancias tiende a repetirse.
- Hemorragia posparto anterior: Se registraron los casos en los que se produjo una HPP en la gestación previa ya que esta circunstancia supone un factor de riesgo para una nueva hemorragia en la gestación actual.

- Presencia de factores de riesgo de HPP en la gestación actual: Macrosomía, gestación gemelar, cesárea anterior, gran múltipara (más de tres partos), metrorragia del tercer trimestre, hidramnios.

3.2.3.2.3. Factores relacionados con la anestesia

La anestesia que generalmente se utiliza en las cesáreas es de tipo locorregional, mediante anestesia neuroaxial. Por su sencillez, inicio rápido de acción y menores efectos adversos el tipo de anestesia utilizada en la cesárea programada es la anestesia raquídea.

En este tipo de anestesia espinal se utilizan diferentes fármacos. Se registraron todos los datos relacionados con el tipo de fármaco utilizado, dosis del mismo y aquellas circunstancias especiales que requirieron la administración de algún fármaco diferente a los habituales para ajustarse a determinadas situaciones de las pacientes.

El interés de esta información se debe al posible efecto a nivel cardiovascular de los fármacos anestésicos y por su posible interacción con la efectividad de los oxitócicos.

- Bupivacaína: El anestésico local fue bupivacaína hiperbárica al 0,5%. Las dosis utilizadas fueron las terapéuticas con un rango entre 10 y 15 miligramos.
- Fentanilo: Se utilizó este agonista opioide utilizado en analgesia y anestesia para mejorar el efecto de la bupivacaína. La dosis empleada es entre 10 y 25 microgramos.

- Efedrina: Amina simpaticomimética que se utiliza de manera profiláctica para disminuir la incidencia de hipotensión durante la anestesia raquídea.
- Atropina: Anticolinérgico que fue utilizado en los casos en los que se produjo bradicardia tras la administración de la anestesia locorregional.
- Otros: Se incluyó un grupo de otros fármacos que se utilizaron en la anestesia de las pacientes incluidas en el estudio. Los fármacos incluidos en este grupo fueron: Midazolam, para relajar a la paciente y propofol para la sedación en el caso que el anestesista consideró necesario.

3.2.3.2.4 Factores relacionados con la cirugía

Se recogieron variables relacionadas con la cirugía con el fin de analizar si alguna de ellas pudiera influir en la aparición de la hemorragia posparto.

La variable más importante en relación con la cesárea actual es la indicación de la misma:

- Presentación anómala en la que se incluyeron las más frecuentes de ellas: Nalgas, transversa y oblicua.
- Placenta previa.
- Cesárea iterativa, se trata de una cesárea después de dos o más anteriores.
- Gestación gemelar.
- Otras indicaciones, se dejó esta variable para añadir aquellas circunstancias que no cumplieran ninguna de las indicaciones anteriores. La indicación fuera de presentación anómala, gestación gemelar o placenta previa ocurrió solo en dos

pacientes cuyas indicaciones fueron CIR y macrosomía asociado a cesárea anterior.

Por otro lado se registró el tiempo de duración de la intervención en minutos, ya que una intervención excesivamente prolongada se puede relacionar con la aparición de una atonía uterina.

Por último, dado que las malformaciones uterinas pueden asociarse a una contracción anómala tras el parto también se recogió esta variable pero el único hallazgo patológico fueron miomas uterinos.

3.2.3.2.5. Efecto hemodinámico de la administración del fármaco.

Con el fin de detectar un posible efecto de los fármacos oxitócicos y de los fármacos anestésicos a nivel cardiovascular que pudiera alterar o tener alguna relación con los niveles de NO y endotelina en sangre, se registró la tensión arterial en tres momentos diferentes coincidiendo con las extracciones de muestras sanguíneas. Primera determinación basal, antes de la anestesia y de iniciar la intervención. Segunda determinación después de la anestesia cuando el anestesista consideraba que ésta había empezado a tener efecto. Tercera determinación analizada quince minutos después de la administración del fármaco uterotónico.

Se midió la tensión arterial sistólica y diastólica como variable cuantitativa en unidades de milímetros de mercurio.

3.2.4. Análisis del tratamiento

3.2.4.1 Factores relacionados con la eficacia del tratamiento

Los fármacos uterotónicos previenen la hemorragia posparto así como disminuyen la cantidad de sangrado tras el parto o cesárea. La cuantificación de la pérdida hemática supone la variable clínica más importante para evaluar la eficacia del fármaco. Sin embargo, el método para cuantificar la pérdida hemática exacta no es sencillo. Existen estudios que miden la hemorragia mediante la cantidad de sangre acumulada en los aspiradores o bien mediante el recuento de las compresas. En nuestro estudio, al igual que en otros previamente, hemos decidido evaluar esta respuesta considerando por una parte los datos analíticos y por otra parte con datos clínicos de respuesta contráctil uterina.

- Datos analíticos: Se evaluó la pérdida hemática mediante el descenso de la cifra de hemoglobina y del hematocrito. Para ello comparó el hemograma previo a la intervención (extracción de muestra sanguínea basal) con el hemograma que se extrae de rutina el día posterior a la intervención de la cesárea.
- Datos clínicos: Mediante las variables clínicas se evaluó la eficacia de los fármacos valorando la respuesta de la contracción uterina.
 - Loquios: Se clasificaron como normales o aumentados.
 - Altura uterina: Es el proceso por el cual el útero vuelve a su posición y tamaño anterior mediante la contracción de su musculatura. La forma

que utilizamos de evaluar el proceso de involución es mediante la palpación abdominal del fondo uterino. Teniendo como punto de referencia el ombligo se establece la altura de fondo uterino, en centímetros o traveses de dedo . De esta manera el útero se encontrará a la altura umbilical (nivel 0), por encima del ombligo (+1, +2), o por debajo del mismo (-1,-2). Se considera que el útero está bien contraído o involucionado cuando la altura del mismo se encuentra a nivel umbilical o por debajo del ombligo. Por el contrario, una involución uterina inadecuada es aquella que se encuentra por encima del ombligo, hablando entonces de útero subinvolucionado.

- Tiempo de respuesta al fármaco: Se evaluó el momento en el que alcanzó la contracción uterina adecuada tras la expulsión fetal, si ésta se produjo en menos de cinco minutos, entre cinco y diez minutos o por encima de los diez minutos.
- Mantenimiento del tono uterino: Se evaluó la eficacia del tratamiento oxitócico mediante la presencia o no de tono uterino adecuado a los cinco minutos de administración del fármaco y al cierre de la pared abdominal al finalizar la cesárea.

3.2.4.2. Factores relacionados con el fracaso del tratamiento

En ocasiones el tratamiento preventivo de hemorragia puerperal con oxitócicos no es suficiente y se produce una contracción inadecuada del útero así como un sangrado aumentado que puede preceder a una hemorragia posparto propiamente dicha.

En estas circunstancias, el obstetra utiliza otras medidas añadidas para fortalecer la prevención ante un riesgo alto de hemorragia grave.

Entre estas medidas incluimos en el estudio las más utilizadas en nuestro centro y se identificaron los casos en los que se utilizaron y qué medidas específicas fueron necesarias. Estas medidas adicionales no se utilizan a la vez si no de forma escalonada según va respondiendo la contracción uterina y el sangrado en cada uno de los pasos farmacológicos aplicados.

De esta manera, en cada uno de los grupos se registraron las técnicas que fueron necesarias en este orden:

- 1- Uso adicional de 10 UI de oxitocina i.v. en suero de 500 ml a velocidad rápida.
- 2- Masaje uterino: El cirujano aplica directamente sobre el útero un masaje o presión bimanual que facilita la contracción uterina.
- 3- Tratamiento con ergotamínicos: En los casos en los que la hemorragia empieza a establecerse fue necesario iniciar el tratamiento de la misma mediante la administración de ergotamínicos. El que utilizamos en nuestro medio es el hidrogenomaleato de metilergometrina. El preparado comercial es el

Methergin®, se administra una ampolla que contiene 0,2 mg intramuscular o intravenoso lentamente en bolo, a criterio del anestesista.

- 4- Tratamiento con prostaglandinas: En los casos en los que el tratamiento con ergotamínicos no fue suficiente se inició terapia con Hemabate®, cuyo principio activo es carboprost trometamina, una prostaglandina sintética análoga de la PG2 α que induce la contractilidad de la musculatura uterina. Se administra una ampolla, 250 mcg vía intramuscular o en casos más graves directamente sobre la musculatura uterina.

La aplicación de cualquiera de estas terapias se utilizó como indicador de la eficacia clínica del fármaco, ya que cuando éste no ha sido suficientemente eficaz es necesario un tratamiento adicional, pudiéndose considerar como un fracaso del mismo en la prevención.

3.2.4.3 Efectos secundarios de los tratamientos

Se recogió información sobre los principales efectos secundarios descritos para los fármacos oxitócicos:

- Síntomas: Dolor abdominal, dolor lumbar, cefalea, sofocos, sabor metálico, prurito, palpitaciones, náuseas.
- Signos: Vómitos, temblores, enrojecimiento, sudoración, taquicardias, hipotensión.

3.2.5. Comparación entre ambos grupos de tratamiento

Además del análisis principal mediante la descripción de la respuesta endotelial a los fármacos oxitócicos, se hará un análisis secundario para comparar la eficacia de ambos fármacos. Por un lado, en cuanto a las variables principales, se analizará una posible respuesta endotelial mayor por parte de alguno de los fármacos. Posteriormente en las variables secundarias que valoran la eficacia de los tratamientos, se evalúa si existe alguna diferencia entre los dos grupos de tratamiento.

3.2.6. Registro de datos

Una vez incluida cada paciente en el estudio se abre el cuaderno de recogida de datos donde se recoge toda la información relacionada con las variables descritas en los apartados anteriores. VER ANEXO 1.

3.2.7. Consideraciones éticas

Los fármacos utilizados en este estudio se utilizan de forma rutinaria en las pacientes sometidas a cesárea electiva, siendo los efectos adversos poco frecuentes y no suponiendo un riesgo mayor del de la práctica clínica habitual. Las extracciones de la muestra de sangre se realizaron de igual forma de manera rutinaria, suponiendo la participación en el estudio tan sólo la extracción de unos 5 ml extra de sangre que se obtuvieron de la vía periférica y no supusieron una molestia adicional para la paciente.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La muestra analizada consta de 50 pacientes candidatas a finalización de la gestación mediante cesárea programada. Todas las pacientes de la muestra eran por tanto subsidiarias de tratamiento oxitócico preventivo de hemorragia posparto. Del total de la muestra 25 pacientes (50%) fueron tratadas con oxitocina y otras 25 (50%) fueron tratadas con carbetocina.

4.1.1. Características demográficas

Se realiza un análisis basal sobre cada uno de los grupos para conocer las características demográficas y clínicas de la muestra poblacional.

Como se puede observar en la tabla 5, los dos grupos de tratamiento eran comparables en lo que respecta a las principales características demográficas basales.

		Carbetocina			Oxitocina			p
		Media	DE	Porcentaje	Media	DE	Porcentaje	
Edad (años)		32,4	4,2		33,2	3,2		ns
Peso (kg)		80,3	17,4		80,4	15,1		ns
Raza	Blanca			92,0%			96,0%	ns
	Negra			4,0%			4,0%	
	Otra			4,0%			,0%	
Edad gestacional (semanas)		38,0	1,5		37,6	1,8		
Habito tabáquico	No			92,0%			84,0%	ns
	Si			8,0%			16,0%	
Número de cigarrillos día	No fumadora			92,0%			84,0%	ns
	Menos de 5			,0%			4,0%	
	5-10 cig/día			4,0%			12,0%	
	Más de 20			4,0%			,0%	
Paridad	Multipara			20,0%			12,0%	ns
	Nulipara			80,0%			88,0%	

El peso medio en el grupo de Carbetocina fue de $80,3 \pm 17,4$ y en el de Oxitocina de $80,4 \pm 15,1$ sin diferencia significativa entre ambos.

La raza predominante en ambos grupos fue la raza blanca con un 92% y un 96% respectivamente. En ambos grupos hubo el mismo porcentaje de raza negra, un 4% y solamente en el grupo de carbetocina se registró raza amarilla en un 4%. No hubo diferencias tampoco en cuanto a la raza.

Por tanto, en las variables de edad, peso y raza la muestra fue homogénea pues no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Edad gestacional

La edad gestacional incluye un rango amplio, debido a las diferentes causas de indicación de una cesárea programada.

Aunque la mayoría de las gestaciones fueron a término, por encima de 38 semanas, existen casos en la población de ambos grupos en los que la edad gestacional fue pretérmino. En 16 pacientes se indicó finalizar la gestación de manera pretérmino con un rango de edad gestacional entre 32 y 37 semanas.

Los motivos para esta indicación fueron predominantemente gestaciones gemelares con alguna patología o factor de riesgo asociado. Las características de estas gestaciones pretérmino y sus indicaciones para finalizar la gestación se resumen en la siguiente tabla (Tabla 4).

A pesar de las posibles diferencias en la edad gestacional según el grupo de tratamiento, la edad gestacional fue homogénea en ambos grupos sin encontrarse diferencias estadísticamente, grupo carbetocina $38 \pm 1,5$ semanas y grupo oxitocina $37,6 \pm 1,8$ semanas.

Hábito tabáquico

El hábito tabáquico ha sido considerado como una variable que podía influir en la respuesta vascular, y por tanto ha sido importante demostrar que la muestra es homogénea en esta característica. A pesar de que en el grupo de Oxitocina existe un porcentaje mayor de pacientes fumadoras (16% vs 8%) esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa.

Paridad

La muestra ha resultado homogénea en cuanto a uno de las variables obstétricas que supone uno de los factores de riesgo más importantes para la HPP, la multiparidad. En el grupo de Carbetocina el porcentaje de multíparas es del 20% vs 12%, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa

4.1.2. Datos relacionados con el riesgo de hemorragia posparto

Se registraron los principales factores obstétricos relacionados con un aumento de riesgo de aparición de hemorragia posparto en nuestra población de estudio. Se consideraron aquellos más importantes: Presencia de hemorragia posparto anterior, macrosomía en hijo previo (peso fetal superior a 4000 gramos), gestación actual

gemelar, parto por cesárea en gestación previa, paciente multípara con tres o más partos anteriores, la presencia de sangrado durante el tercer trimestre de gestación y la presencia de aumento de líquido amniótico o hidramnios.

Ambos grupos también fueron comparables en lo que respecta a los factores de riesgo de sufrir una hemorragia posparto. En el grupo tratado con carbetocina un 40% presentaron factores de riesgo para hemorragia puerperal versus un 44% del grupo de oxitocina, por lo que las diferencias no fueron significativas entre los grupos, como muestra la tabla 6 (Prueba Chi-cuadrado).

El factor de riesgo para HPP con mayor incidencia en el grupo de estudio fue la gestación múltiple, que representa un 20% en ambos grupos.

La presencia de una cesárea anterior supone el segundo factor de riesgo más frecuente con un 16% para el grupo de carbetocina y un 20% para el grupo de oxitocina.

La incidencia de macrosomía y de hidramnios fue similar en ambos grupos con un 8% y un 4% respectivamente.

La presencia de una hemorragia puerperal en el parto anterior es el factor de riesgo menos frecuente de la muestra ya que solamente se dio esta circunstancia en una paciente de toda la población estudiada perteneciente al grupo de oxitocina.

Ninguna paciente de la muestra presentó como factor de riesgo una hemorragia durante el tercer trimestre ni ninguna tenía la característica de riesgo de tener una alta paridad.

Se registraron el número de gestaciones previas y no se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

		Carbetocina		Oxitocina		
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	p
Factores de riesgo de HPP	No	15	60,0%	14	56,0%	ns
	Si	10	40,0%	11	44,0%	
Hemorragia posparto anterior	No	25	100,0%	24	96,0%	ns
	Si	0	,0%	1	4,0%	
Macrosomía	No	23	92,0%	23	92,0%	ns
	Si	2	8,0%	2	8,0%	
Embarazo gemelar	No	20	80,0%	20	80,0%	ns
	Si	5	20,0%	5	20,0%	
Cesárea anterior	No	21	84,0%	20	80,0%	ns
	Si	4	16,0%	5	20,0%	
Gran múltipara (>3 partos)	No	25	100,0%	25	100,0%	ns
Metrorragia tercer trimestre	No	25	100,0%	25	100,0%	
Hidramnios	No	24	96,0%	24	96,0%	ns
	Si	1	4,0%	1	4,0%	

Tabla 6. Características demográficas relacionadas con el riesgo de HPP.

4.2. DATOS RELACIONADOS CON LA ANESTESIA

La distribución del tipo de anestesia utilizada se recoge en la tabla 7, no existieron diferencias significativas entre grupos ya que el tamaño muestral penaliza la asociación. Las pacientes asignadas a cada variedad de tratamiento anestésico es pequeño ya que a pesar de que el anestesista utilizaba siempre los mismos fármacos la combinación de los mismos era variable y adaptada a cada paciente. No hay diferencias

significativas en cuanto al uso de los anestésicos principales bupivacaína y fentanilo a pesar de las diferentes combinaciones empleadas, ya que se utilizaron en 21 pacientes del grupo de carbetocina y en 22 pacientes del grupo de oxitocina. Tampoco hubo diferencias en el uso de los fármacos asociados con efecto hemodinámico que pudiera influir tanto en la tensión arterial como en la frecuencia cardiaca, y que pudieran por tanto tener un efecto vascular y una influencia en el resultado del objetivo principal. Se utilizó efedrina en 14 pacientes del grupo de carbetocina y en 17 pacientes de grupo oxitocina. La atropina se utilizó en 5 pacientes en el grupo carbetocina y en 8 pacientes del grupo oxitocina.

	Carbetocina		Oxitocina	
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Bupivacaína	0	,0%	2	8,0%
Bupivacaína+ Fentanilo	8	32,0%	2	8,0%
Bupivacaína + Efedrina	3	12,0%	0	,0%
Bupivacaína + Otras	1	4,0%	0	,0%
Bupivacaína + Fentanilo + Efedrina	4	16,0%	9	36,0%
Bupivacaína + Fentanilo + Otras	2	8,0%	3	12,0%
Bupivacaína + Efedrina + Atropina	0	,0%	1	4,0%
Bupivacaína + Fentanilo + Efedrina + Atropina	5	20,0%	7	28,0%
Bupivacaína + Fentanilo + Efedrina + Otros	2	8,0%	1	4,0%

Tabla 7. Tipo de anestesia utilizada

Las dosis medias de los fármacos utilizados se resume en la siguiente tabla y objetivamos que también fue homogénea entre ambos grupos.

	Carbetocina	Oxitocina	
	Dosis media		
Bupivacaína	9,5 mg	10 mg	ns
Fentanilo	15 mcg	15 mcg	ns
Efedrina	10 mg	12 mg	ns
Atropina	0,6 mg	0,6 mg	ns

Tabla 8. Fármacos anestésicos utilizados.

4.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA-CESAREA

4.3.1. Indicación de la cesárea

En ambos grupos de tratamiento la indicación obstétrica de la cesárea tuvo una distribución homogénea sin que se describan diferencias entre ellos (Tabla 9). La indicación más frecuente en todas las pacientes fue la presentación de nalgas, con un 60% (n=15) para el grupo de carbetocina, y una 44% (n=11) para el grupo de oxitocina. La siguiente indicación más frecuente fue la gestación gemelar con un 20% (n=5) y un 16% (n=4) respectivamente. El resto de causas de indicación de cesárea, aunque distribuidas homogéneamente en ambos grupos, tienen una incidencia mucho más baja. Por este motivo, para realizar el resto de análisis en lo relacionado a la variable de

indicación de la cesárea, se agruparon a las pacientes dos grupos: aquellas en las que se indicó cesárea por presentación de nalgas y aquellas en las que se indicó cesárea por otras causas.

Indicación cesárea	Carbetocina		Oxitocina	
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
Presentación nalgas	15	60,0%	11	44,0%
Presentación transversa	0	,0%	1	4,0%
Presentación oblicua	1	4,0%	0	,0%
Placenta previa	1	4,0%	2	8,0%
Cesárea iterativa	2	8,0%	4	16,0%
Gestación gemelar	5	20,0%	4	16,0%
Otras	1	4,0%	3	12,0%

Tabla 9. Indicación de cesárea

4.3.2. Duración de la intervención

Se analizó el tiempo invertido en la cirugía como un posible factor relacionado con la aparición de hemorragia. Los tiempos medios registrados se resumen en la siguiente tabla.

Duración intervención	Ambos grupos	Carbetocina	Oxitocina	p>0,05
Tiempo medio	49 min	47 min	50 min	
Tiempo máx.	125 min	125 min	80 min	
Tiempo mín.	25 min	25 min	30 min	

Tabla 10. Tiempos quirúrgicos en ambos grupos.

No existieron diferencias en la duración de la intervención quirúrgica entre ambos grupos de tratamiento.

Sólo existe una relación que merece un análisis más detallado por su posible interés en relación a la posible asociación con hemorragia posparto.

Observamos que existe una relación entre la duración de la cirugía y la indicación de la cesárea. Aunque esta relación no alcance el nivel de significación establecido, vemos una tendencia a la significación ya que el tiempo parece ser mayor en el caso de que la indicación para cesárea sea distinta a la presentación de nalgas (Figura 13) ($p=0,077$; U de Mann-Whitney).

Más adelante, en el apartado 4.5.2 (“factores relacionados con la hemorragia posparto”) describimos aquellas circunstancias que se relacionan con la aparición de HPP. Entre ellas vemos que existe una relación entre el tiempo de intervención quirúrgica y la incidencia de hemorragia, siendo mayor ésta cuanto mayor sea el tiempo quirúrgico (apartado 4.2.2. “duración de la intervención y hemorragia posparto”).

Este resultado nos lleva a un subanálisis, detallado más adelante en el apartado 4.2.4. (“factores de riesgo relacionados con la HPP”) en el que intentamos aclarar si pudiera existir una relación entre la indicación de la cesárea y la incidencia de HPP. La indicación de la cesárea distinta de presentación de nalgas, podría suponer un aumento de la duración de la intervención y por tanto un aumento de la incidencia de HPP. Sin embargo, no se demuestra dicha relación. La incidencia de HPP es del 8% para la

indicación de cesárea por presentación de nalgas y del 12% para otra indicación diferente, y estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,568$).

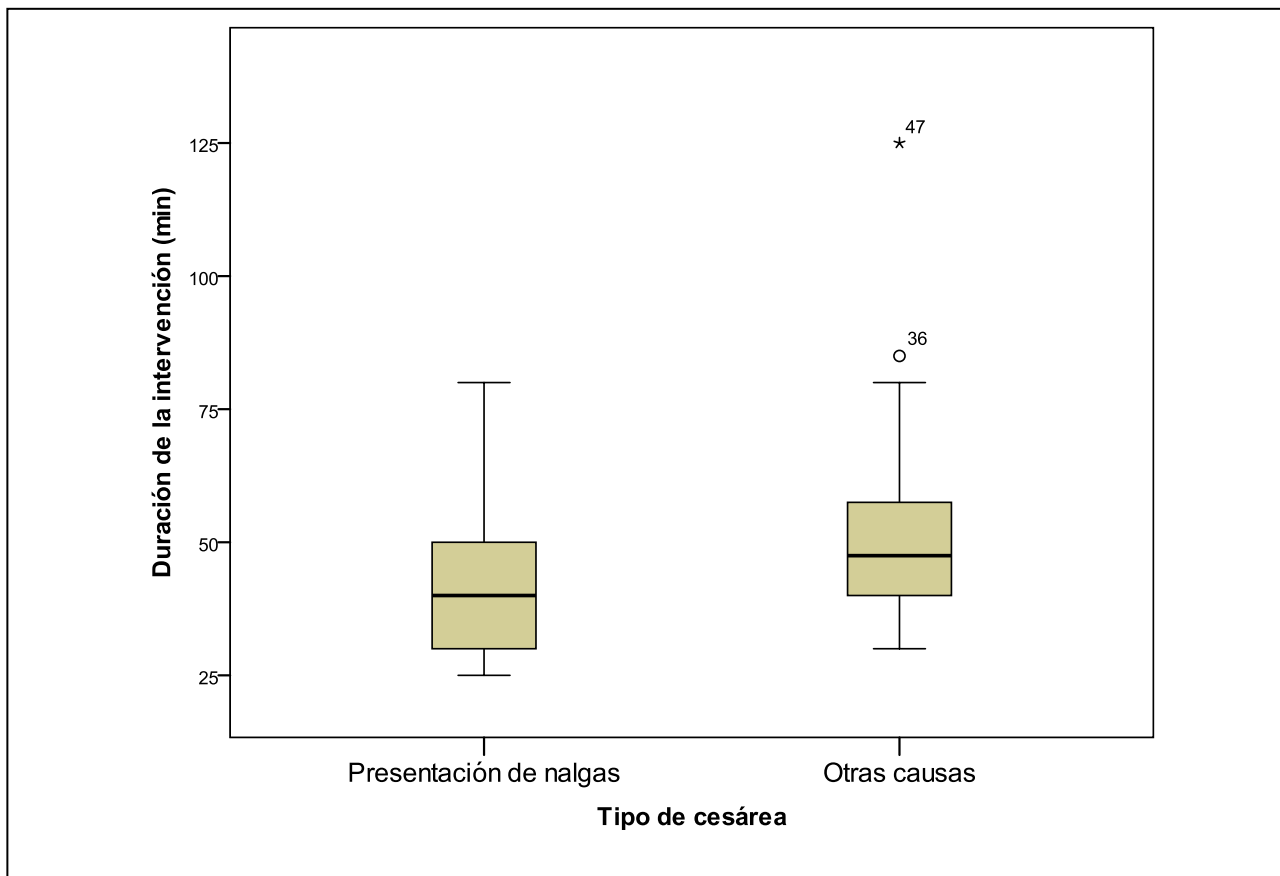


Figura 11. Tipo de cesárea y duración de la intervención

4.4. OBJETIVO PRINCIPAL

Para la evaluación de la función endotelial vascular de los fármacos oxitócicos se determinaron como parámetro principal los niveles séricos de óxido nítrico (NO) y endotelina 1 (ET-1) en tres momentos evolutivos del proceso de prevención de la hemorragia posparto durante una cesárea. En cada una de las columnas se representan los resultados de cada una de las tres extracciones realizadas con dicho fin: antes de la

anestesia (basal), inmediatamente después de la anestesia y a los quince minutos de administración del fármaco.

Como segundo parámetro se evaluó la función endotelial mediante la tensión arterial. Se registraron las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica en los mismos momentos en los que se realizaron las extracciones de sangre.

4.4.1 Niveles de Óxido nítrico durante el proceso de prevención de la HPP

En primer lugar exponemos los cambios que se producen en los niveles de NO en las tres fases del análisis de la función endotelial. Los resultados se expresan en $\mu\text{mol/L}$.

Como se puede observar en la tabla 10, al comparar las medias de los resultados de las cifras determinadas en sangre de NO, se produjo descenso inicial con respecto al valor basal en ambos grupos en la determinación correspondiente a la administración de la anestesia (de $18,03 \mu\text{mol/L}$ a $14,77 \mu\text{mol/L}$ en el grupo carbetocina y de $16,45 \mu\text{mol/L}$ a $13,45 \mu\text{mol/L}$ en el grupo de oxitocina).

Posteriormente se produjo un incremento del óxido nítrico en ambos grupos de tratamiento cuando se compara su media 15 minutos después de la administración del fármaco oxitócico con la determinación en el momento después de la anestesia.

Este incremento aunque importante en ambos grupos, fue mucho más destacado en el grupo de carbetocina, llegando a alcanzar significación estadística ($20,16 \mu\text{mol/L}$ vs $16,03 \mu\text{mol/L}$, $p=0,02$) (Tabla 11).

	NO Basal	NO después de la anestesia	NO 15 min tras administración fármaco	p
Carbetocina	18,03 (11,74)	14,77 (11,71)	20,16 (16,70)	0,02*
Oxitocina	16,45 (13,78)	13,45 (8,49)	16,03 (12,89)	NS

Tabla 11. Evolución del NO en ambos grupos de tratamiento

*p=0,02 NO 15 minutos después de la administración del fármaco oxitócico vs NO después de la anestesia (Test de Wilcoxon).

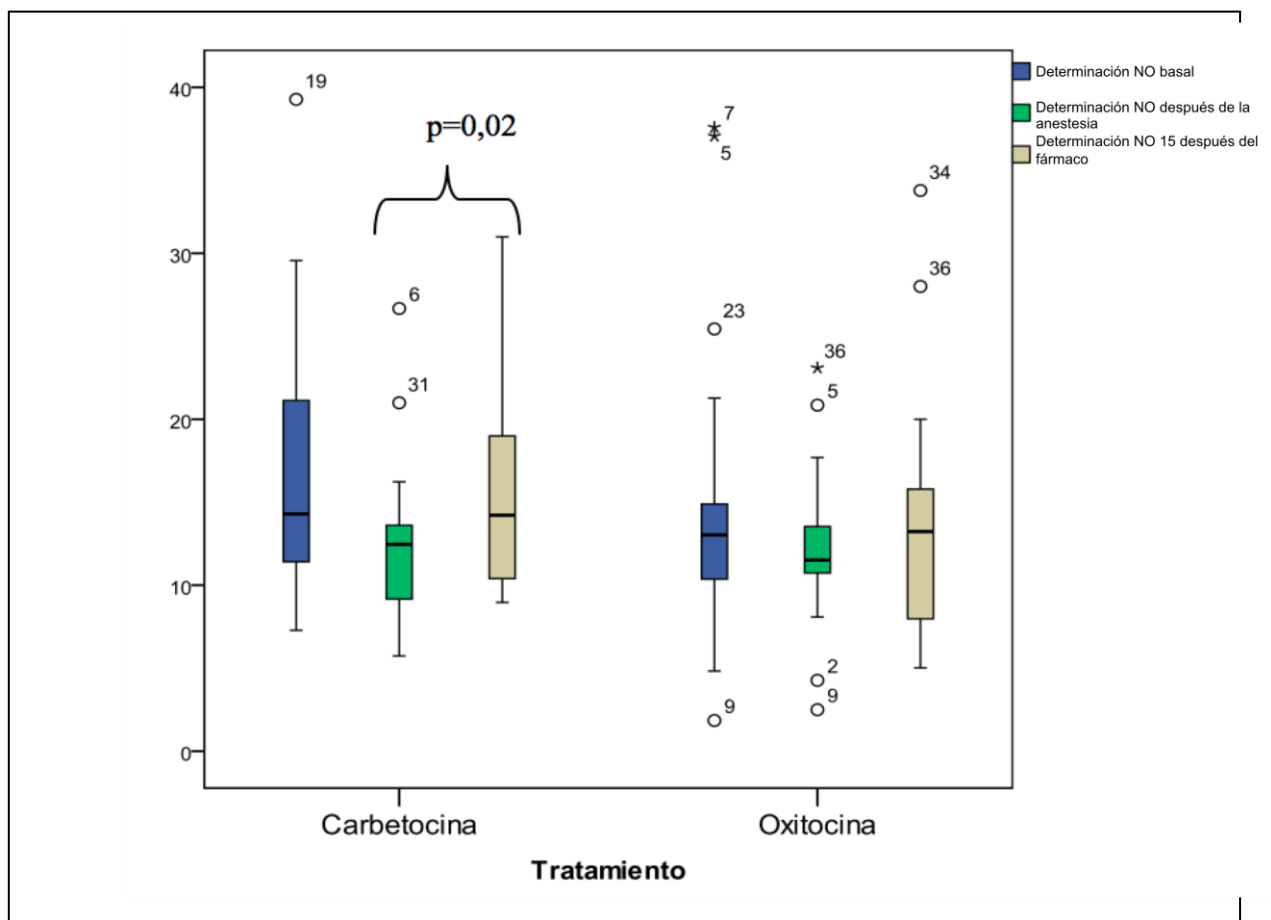


Figura 12. Evolución del NO en ambos grupos de tratamiento

4.4.2. Niveles de endotelina-1 durante el proceso de prevención de la HPP

A continuación describimos los resultados de la determinación de endotelina-1. Resumidos en la siguiente tabla se representan los resultados de la media de sus niveles serológicos en los diferentes momentos de su determinación. Los resultados se expresan en pg/mL.

En este caso no se observaron modificaciones estadísticamente significativas a lo largo de las diferentes determinaciones. Se observa un descenso inicial con respecto al valor basal similar en ambos grupos en la determinación correspondiente a la administración de anestesia epidural (desde 5,05 pg/mL hasta 4,62 pg/mL en el grupo de carbetocina y desde 5,07 pg/mL hasta 4,67 pg/ml en el grupo de oxitocina). Posteriormente, este descenso se hace ligeramente mayor en la tercera determinación, tras la administración de fármaco uterotónico (hasta 4,15 pg/mL para carbetocina y hasta 4,21 pg/mL en grupo oxitocina). Estas modificaciones son ligeras en ambos grupos, pero si se puede observar una tendencia a la disminución tras la administración del fármaco, más destacable al igual que se describe en el apartado anterior con el NO, en los casos en los que se administró de carbetocina.

	ET-1 Basal	ET-1 después de la anestesia	ET-1 15 min tras administración fármaco	p
Carbetocina	5,05 (1,49)	4,62 (1,76)	4,15 (1,28)	NS
Oxitocina	5,07 (1,91)	4,67 (1,24)	4,21 (1,06)	NS

Tabla 12. Evolución de la endotelina-1 en ambos grupos de tratamiento

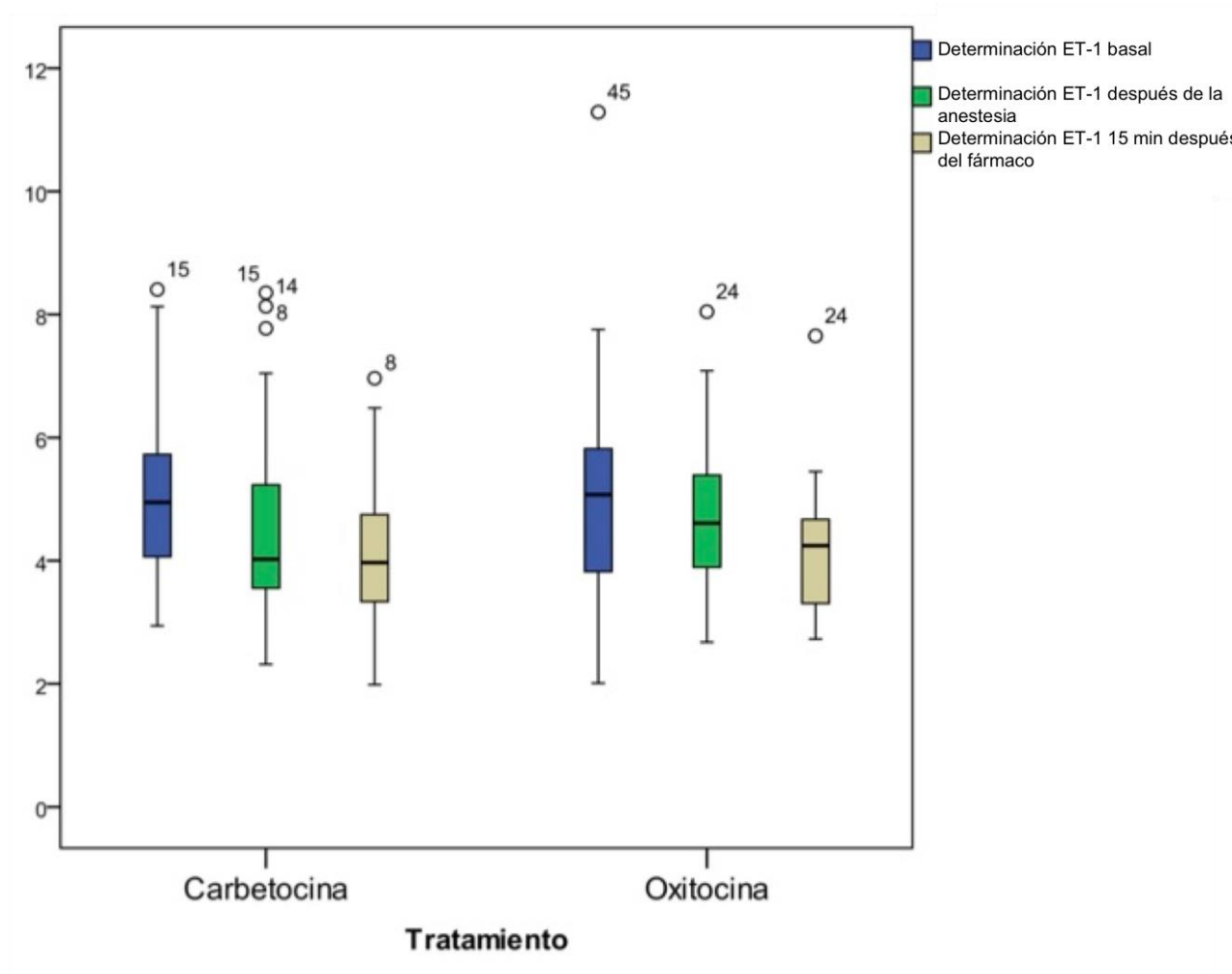


Figura 13. Evolución de la ET-1 en ambos grupos de tratamiento

4.4.3. Cambios hemodinámicos según tratamiento oxitócico

Como segundo parámetro de función vascular se determinaron las tensiones arteriales en los mismos momentos en los que se realizaron las extracciones. Con este análisis se pretende evaluar la respuesta vascular de los grandes vasos en las diferentes circunstancias en las que pueden sufrir variaciones en relación a los tratamientos que se utilizan de forma habitual en la cirugía del parto por cesárea. Con este fin se realiza una determinación basal de referencia y posteriormente dos determinaciones en relación a la

administración de los fármacos. Por un lado se determina la tensión arterial tras la administración de la anestesia. En esta determinación se pretende evaluar si los fármacos anestésicos utilizados producen una respuesta vascular medible capaz de modificar la tensión arterial y por tanto condicionar una respuesta endotelial modificando las cifras de NO y endotelina.

Tratamos de discriminar entre esta posible afectación de la anestesia y la influencia del fármaco oxiótico a nivel endotelial se determina la tensión arterial a los 15 minutos de la administración del fármaco.

4.4.3.1. Cambios en la tensión arterial sistólica

Observamos que existe un descenso estadísticamente significativo en la tensión arterial sistólica, el cambio principal se produce tras la administración de la anestesia que resulta con una $p < 0,05$ para ambos fármacos (desde 122,84 mmHg hasta 110 mmHg para el grupo de carbetocina y desde 120,40 mmHg hasta 112,64 mmHg en el grupo de oxitocina).

Solamente en el caso de administración de carbetocina se mantiene de forma significativa este descenso de las cifras de tensión arterial sistólica a los quince minutos tras administrar el fármaco.

	TA sistólica Basal (mm Hg)		TA sistólica después de la anestesia (mmHg)		TA Sistólica 15 min tras administración fármaco (mmHg)		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Carbetocina	122,84	12,37	110,0	17,92	110,44	13,49	<0,05*
Oxitocina	120,40	14,21	112,64	18,67	116,80	14,33	<0,05**

Tabla 13. Evolución de la TA sistólica en ambos grupos de tratamiento

* $p < 0,05$ TAS basal vs TAS después de la anestesia y TAS basal vs TAS 15 minutos después de la administración del fármaco

** $p < 0,05$ TAS basal vs TAS después de la anestesia

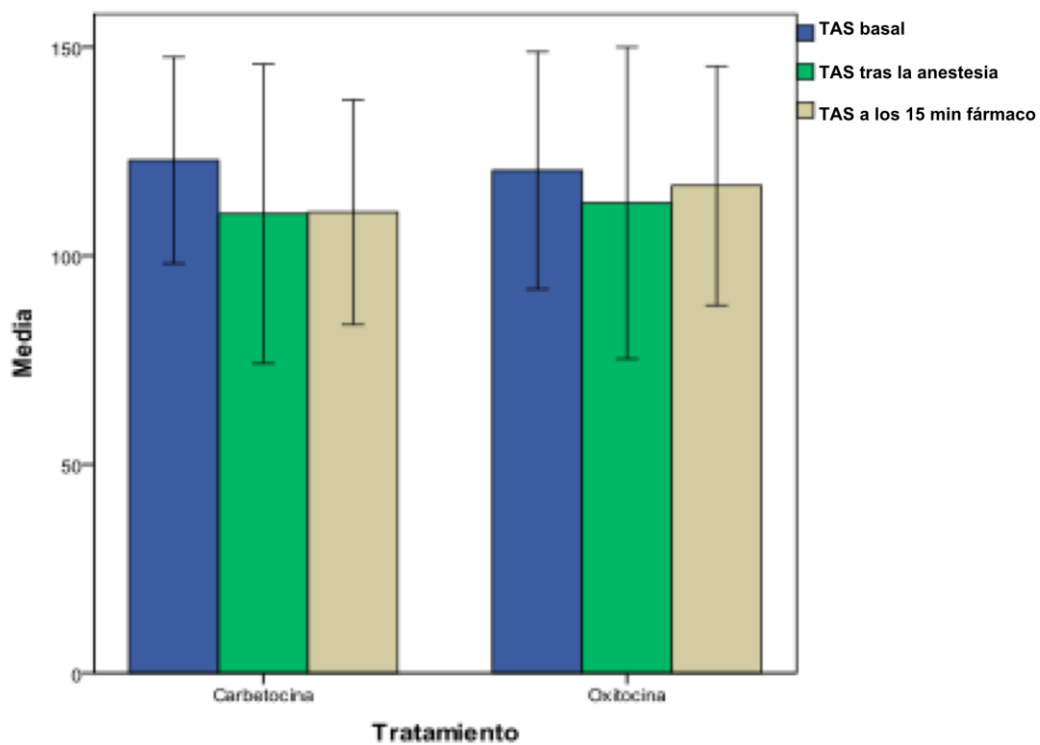


Figura 14. Evolución de la Tensión Arterial Sistólica en ambos grupos de tratamiento

4.4.3.2. Cambios en la tensión arterial diastólica

En el análisis de la tensión arterial diastólica observamos de igual modo un descenso significativo de sus cifras tras la administración de los fármacos anestésicos (desde 76,72 mmHg hasta 65,56 mmHg en el grupo carbetocina y desde 73,52 mmHg hasta 62,88 mmHg en el grupo oxitocina, $p < 0,05$).

En el caso de las cifras de tensión diastólica a los quince minutos tras la administración del fármaco oxitócico se produce de nuevo un descenso de las cifras de tensión diastólica de modo significativo para ambos fármacos, a diferencia de lo que ocurría con la tensión sistólica (desde 65,56 mmHg hasta 58,80 mmHg en el grupo carbetocina y desde 73,52 mmHg hasta 62,88 mmHg en el grupo de oxitocina, $p < 0,05$).

	TA diastólica Basal (mm Hg)		TA diastólica después de la anestesia (mmHg)		TA diastólica 15 min tras administración fármaco (mmHg)		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Carbetocina	76,72	8,73	65,56	13,26	58,80	12,25	<0,05*
Oxitocina	73,52	12,42	62,88	17,06	60,40	12,51	<0,05**

Tabla 14. Evolución de la TA diastólica en ambos grupos de tratamiento

* $p < 0,05$ TAD basal vs TAD después de la anestesia y TAD basal vs TAD 15 minutos después de la administración del fármaco.

** $p < 0,05$ TAD basal vs TAD después de la anestesia y TAD basal vs TAD 15 minutos después de la administración del fármaco.

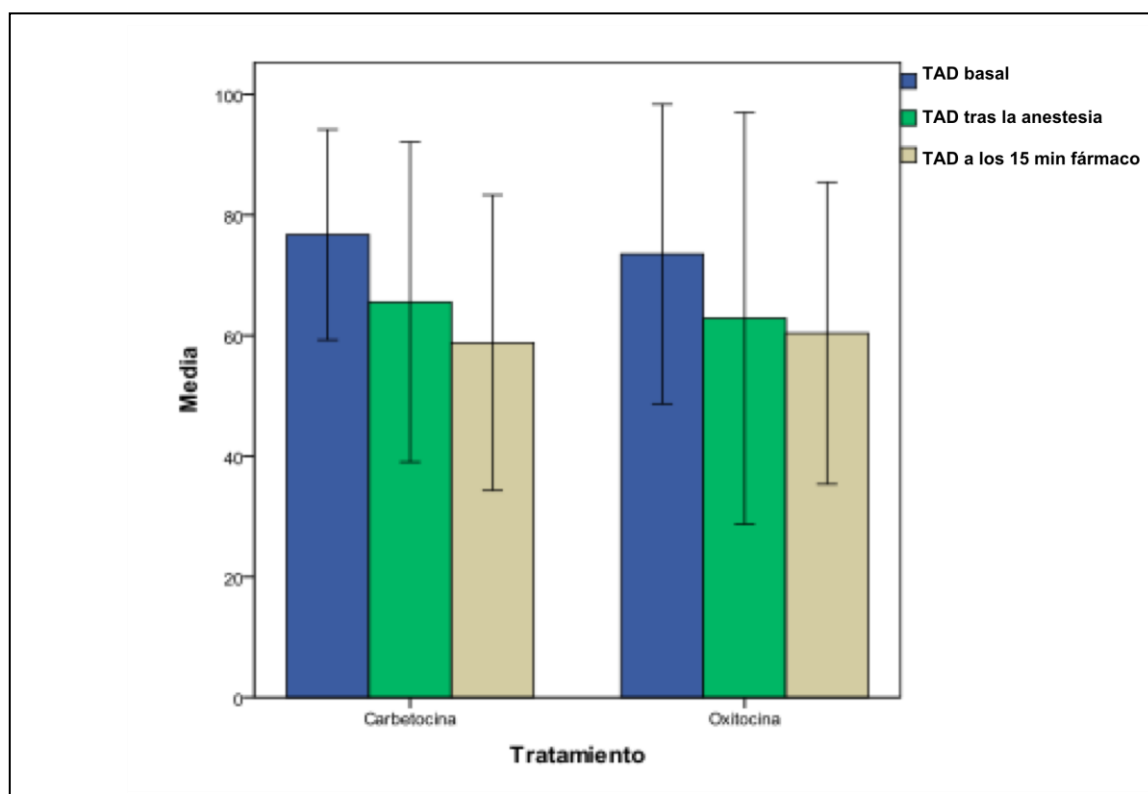


Figura 15. Evolución de la TA diastólica en ambos grupos de tratamiento

4.5. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Tras el análisis del objetivo principal se evaluaron aquellos parámetros relacionados con los fármacos oxitócicos en su papel preventivo de la HPP.

4.5.1. Factores relacionados con la pérdida hemática

Se evaluaron todos los parámetros relacionados con la pérdida hemática, la hemorragia posparto y su relación y variación según el tratamiento oxitócico preventivo utilizado.

4.5.1.1. Parámetros de pérdida hemática según tratamiento

Para la valoración de la pérdida hemática se han considerado los valores de hemoglobina y hematocrito previos a la cesárea (niveles basales) y posteriores a la misma (a las 48 horas de la cirugía).

Al comparar las medias de ambos parámetros observamos que tanto en el grupo de carbetocina como en el de oxitocina se produjo una disminución significativa tanto de la hemoglobina como del hematocrito. Al comparar las medias de las medidas de hemoglobina en ambos grupos, observamos que la hemoglobina media en el grupo de carbetocina desciende desde 11,3 g/ dl hasta 10,24 g/dl, y en el grupo de oxitocina desde 11,09 g/dl hasta 9,18 g/dl, $p < 0,05$. (Tabla 15).

Con respecto al hematocrito se produce de manera similar un descenso de los valores medios, desde 34,22% hasta 29,85% para el grupo de carbetocina y desde 33,29% hasta 27,89% para el grupo de oxitocina, $p < 0,05$. (Tabla 15).

	Carbetocina		Oxitocina		p
Hemoglobina previa (g/dl)	11,30	0,94	11,09	1,10	<0,05
Hemoglobina posterior (g/dl)	10,24	1,18	9,18	2,04	
Hematocrito previo (%)	34,22	2,80	33,29	3,15	<0,05
Hematocrito posterior (%)	29,85	3,66	27,89	3,09	

Tabla 15. Evolución de la hemoglobina y el hematocrito en ambos grupos de tratamiento

Cuando comparamos el descenso medio de la hemoglobina y el hematocrito en cada grupo de tratamiento, encontramos una tendencia a la significación en lo que respecta al descenso total de hemoglobina, ya que este descenso parece ser mayor en el grupo tratado con oxitocina (descenso medio de 1,06 g/dL para el grupo de carbetocina vs 1,91 para el grupo de oxitocina, $p = 0,07$; U de Mann-Whitney). (Tabla 16).

Valoración pérdida hemática	Carbetocina		Oxitocina		p
	Media	DE	Media	DE	
Descenso en la hemoglobina	-1,06	1,08	-1,91	2,02	0,07
Descenso en el hematocrito	-4,37	3,28	-5,40	3,47	0,37

Tabla 16. Descenso medio en los niveles de hemoglobina y hematocrito en ambos grupos de tratamiento.

Además de esta evaluación de la pérdida hemática mediante determinaciones sanguíneas, se evaluó el sangrado puerperal de forma clínica mediante la cuantificación de los loquios durante el puerperio inmediato.

No se encontraron diferencias significativas en lo que respecta a la incidencia de loquios en ambos grupos de tratamiento, aunque las diferencias pueden tener alguna relevancia clínica ya que el 24% de las pacientes que fueron tratadas con oxitocina presentaron loquios aumentados frente a tan sólo un 4% en el grupo de carbetocina, $p=0,098$. (Figura 16).

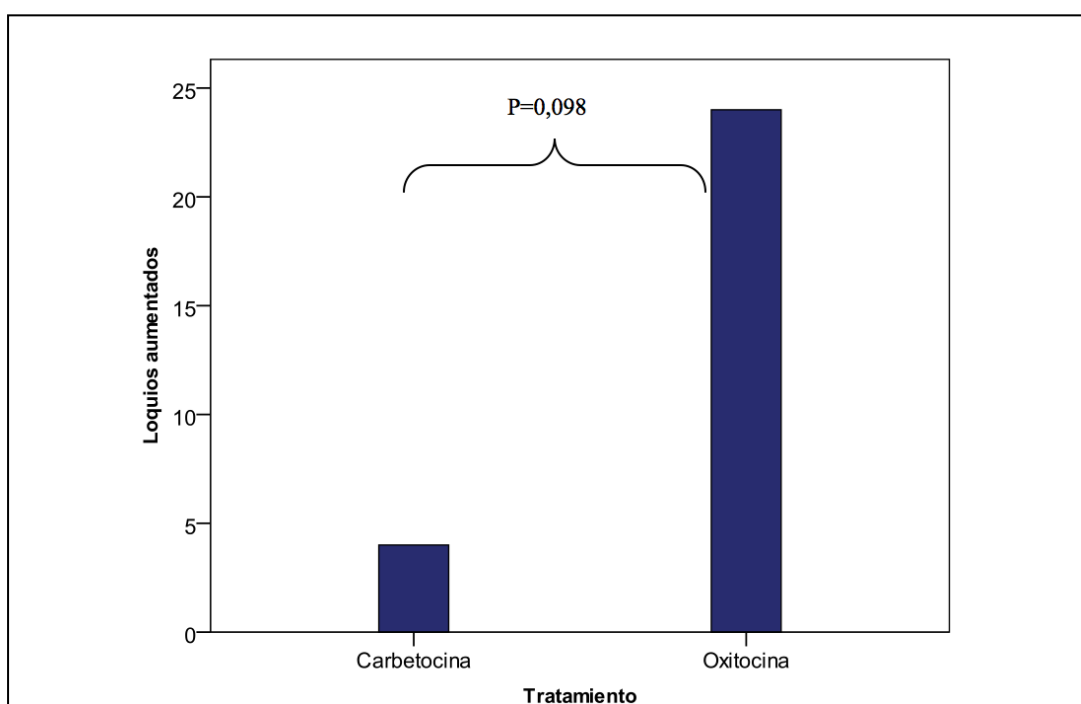


Figura 16. Incidencia de loquios en ambos grupos de tratamiento

4.4.1.2. Parámetros de pérdida hemática según indicación de la cesárea

Debido a que algunas circunstancias obstétricas que pueden condicionar que una cesárea sea más complicada y a que pudiera existir un mayor riesgo de pérdida hemática en algunas indicaciones obstétricas de la cesárea por posibles traumatismos uterinos o predisposición a la atonía uterina, realizamos un subanálisis de la pérdida hemática según la indicación de la cesárea.

Sin embargo, no se encontraron diferencias entre la causa de la cesárea y el descenso en los niveles de hemoglobina (Figura 17, Test U de Mann-Whitney) ni de hematocrito (Figura 18, t de Student).

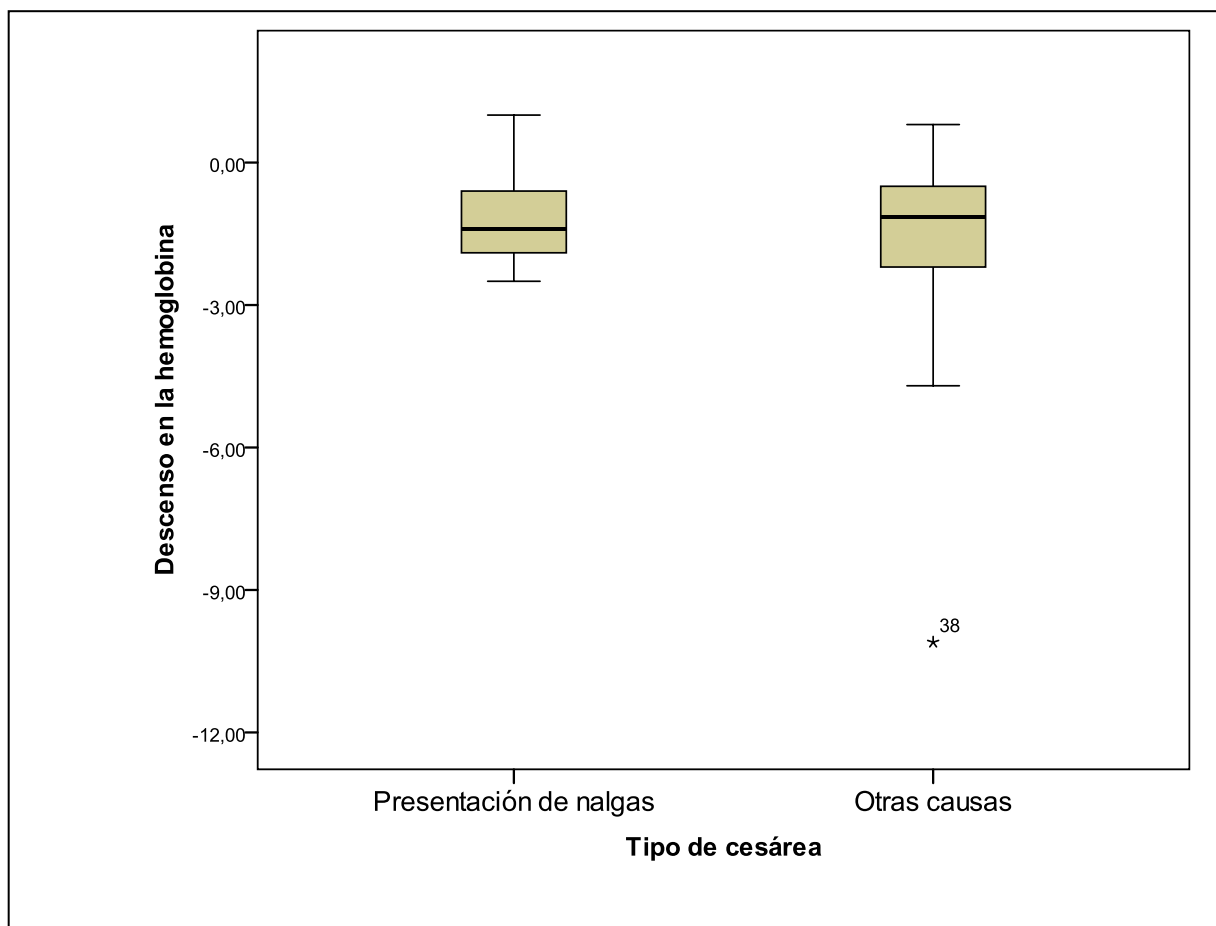


Figura 17. Tipo de cesárea utilizada y descenso en los niveles de hemoglobina

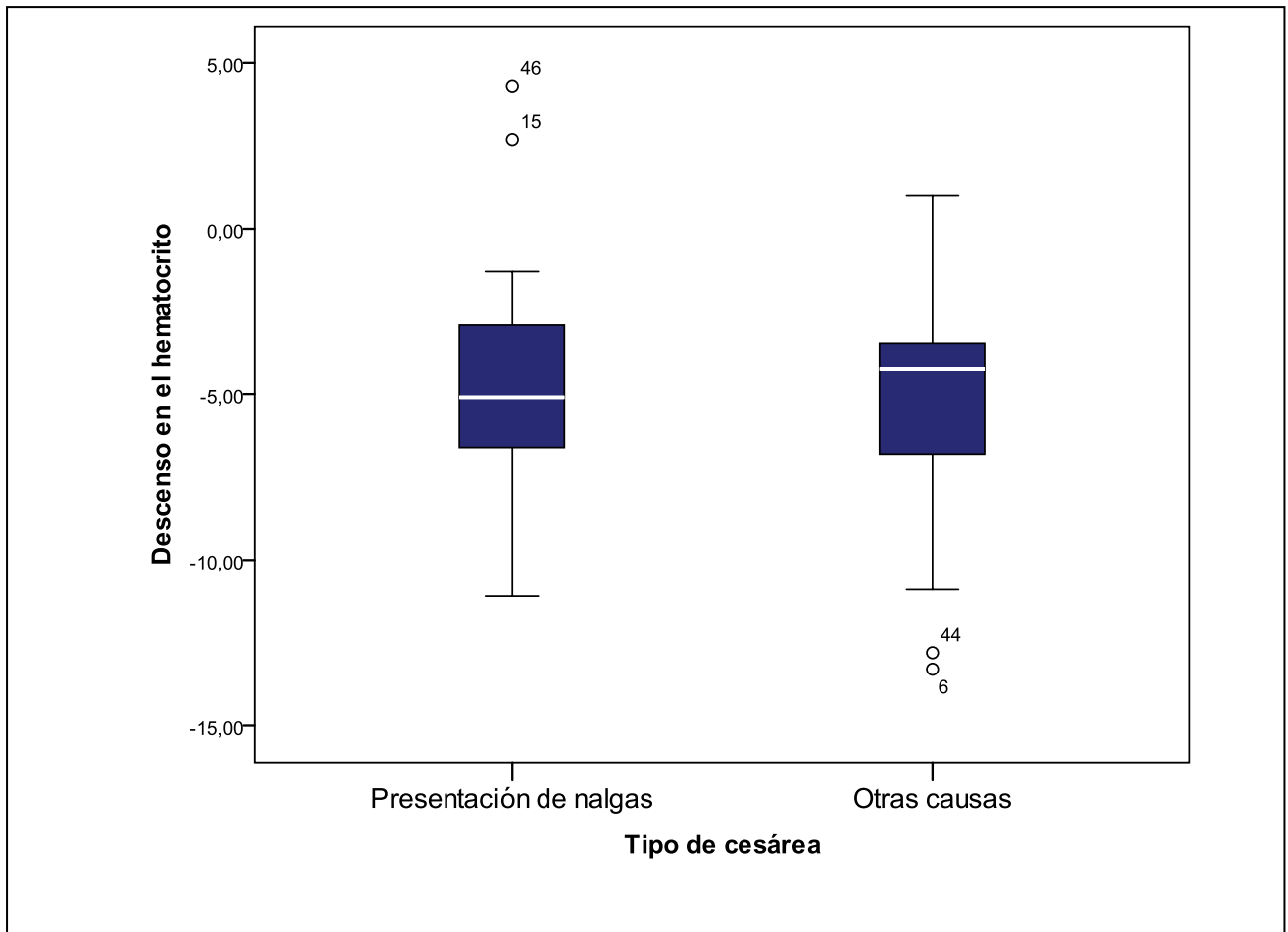


Figura 18. Tipo de cesárea utilizada y descenso en los niveles de hematocrito

4.5.1.3. Necesidad de hierro intravenoso y de transfusión sanguínea según el tratamiento oxitócico

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el grupo que es tratado con oxitocina y una mayor necesidad de administrar tratamiento para la anemia con hierro intravenoso (8% vs 40%, $p=0,018$; Test exacto de Fisher). Este resultado se podría relacionar con el resultado observado de un mayor descenso de la hemoglobina en el grupo tratado con oxitocina como fármaco preventivo de hemorragia en

comparación con carbetocina, como hemos visto en el apartado previo. Sin embargo, no ocurre lo mismo con la necesidad de transfusión sanguínea, ya que tan sólo una paciente de la muestra precisó de la misma, aunque ésta fue en el grupo de oxitocina (tabla 17 y figura 19).

		Carbetocina		Oxitocina		p
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	
Necesidad de Hierro	No	23	92,0%	15	60,0%	0,018
	Si	2	8,0%	10	40,0%	
Necesidad de transfusión	No	25	100,0%	24	96,0%	0,99
	Si	0	,0%	1	4,0%	

Tabla 17. Uso de hierro IV y/o transfusión en ambos grupos de tratamiento.

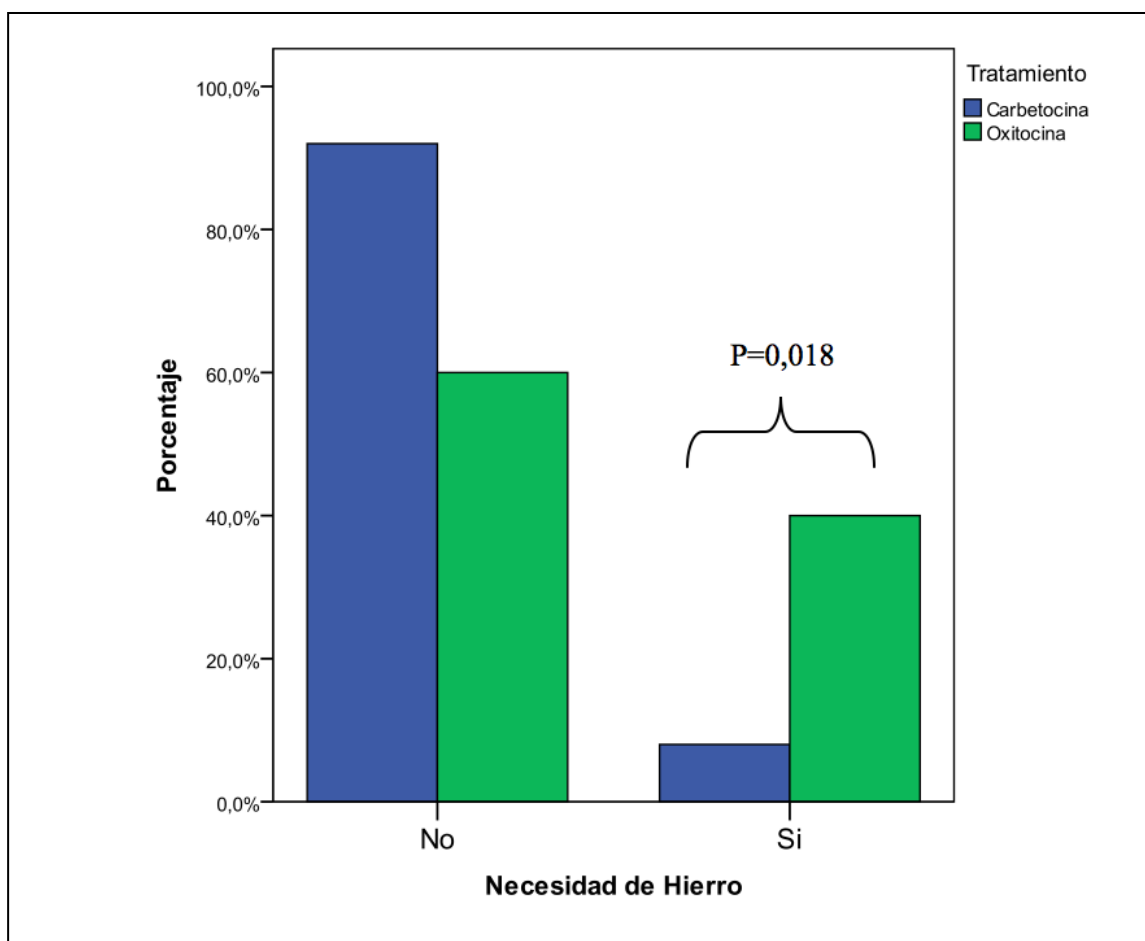


Figura 19. Necesidad de hierro en ambos grupos de tratamiento

4.5.2. Factores relacionados con la hemorragia posparto

4.5.2.1. Incidencia de la hemorragia posparto según tratamiento oxitócico

Cuando comparamos ambos grupos de tratamiento, dado el pequeño tamaño muestral, no fue posible encontrar diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hemorragia posparto ya que la sufrieron 3 pacientes (12,5%) en el grupo de oxitocina y 2 (8,3%) en el grupo de carbetocina (Figura 20).

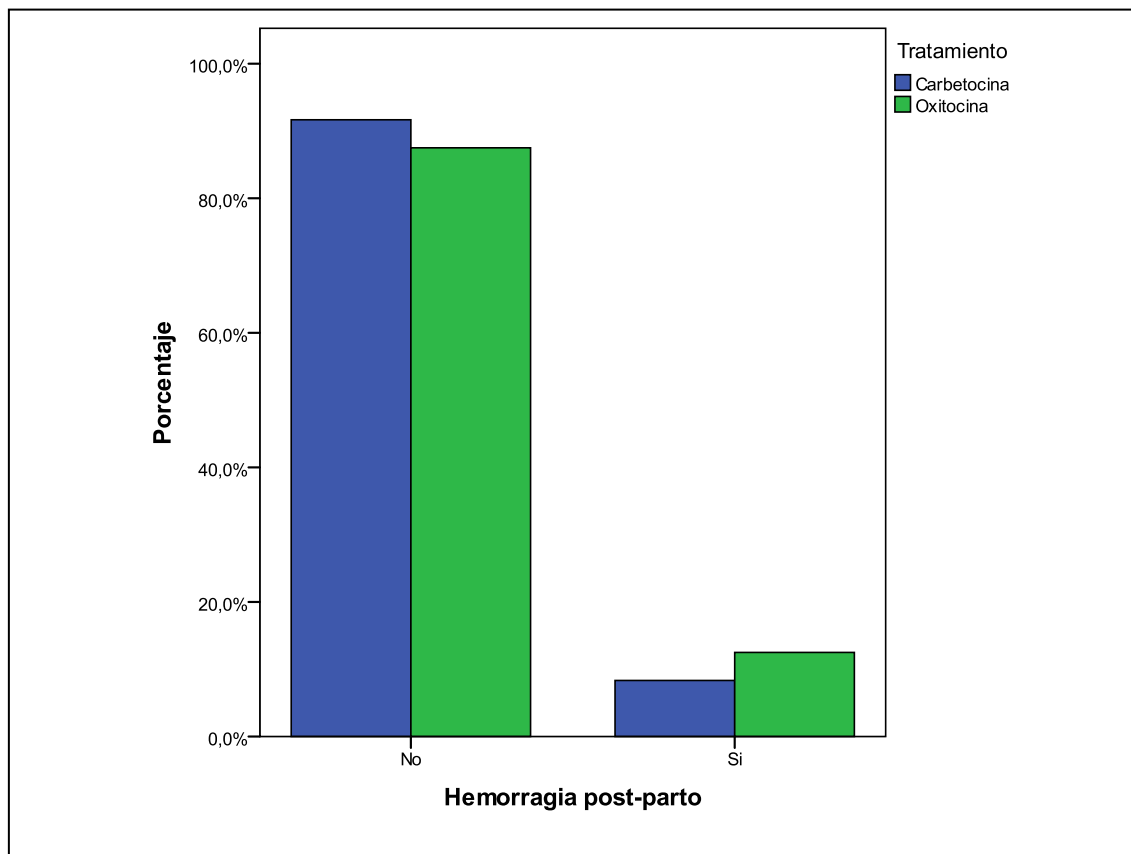


Figura 20. Incidencia de HPP en ambos grupos de tratamiento

4.5.2.2. Duración de la intervención y hemorragia posparto

Existe una relación entre la aparición de hemorragia posparto y la duración de la intervención. En aquellas pacientes que sufrieron una hemorragia posparto, el tiempo de intervención fue significativamente mayor (Tabla 18 y figura 21; U de Mann-Whitney). Esto puede deberse tanto a que la aparición de la hemorragia posparto puede aparecer durante la propia cirugía y las maniobras que se requieren para su control implican una inversión de tiempo, como que la prolongación del tiempo quirúrgico puede suponer una causa de hemorragia posparto posterior al finalizar la misma ya que predispone a una atonía uterina, como veremos más adelante.

	Hemorragia posparto				p
	No		Si		
	Media	DE	Media	DE	
Duración de la intervención (min)	46,7	18,3	61,0	15,6	0,033

Tabla 18. Duración de la intervención y aparición de hemorragia posparto.

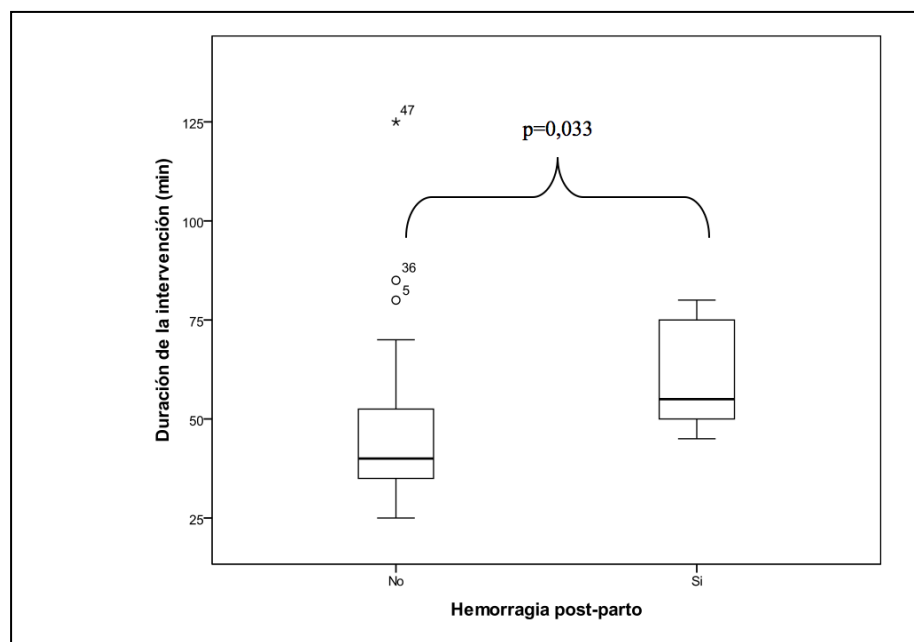


Figura 21. Duración de la intervención y aparición de HPP.

Sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas cuando comparamos el tiempo de duración de la intervención entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 19).

	Carbetocina		Oxitocina		p
	Media	DE	Media	DE	
Duración de la intervención (min)	47,3	20,6	49,8	15,6	0,3

Tabla 19. Duración de la intervención según el tipo de tratamiento

4.5.2.3. Indicación de la cesárea y hemorragia posparto

Se realizó un subanálisis para valorar una posible relación entre la indicación de la cesárea y la incidencia de HPP. A pesar de que la duración de la cirugía de la cesárea no está descrita como factor de riesgo de HPP, en nuestro grupo encontramos que existe una mayor incidencia de HPP asociada a un mayor tiempo quirúrgico.

Previamente, hemos descrito una asociación casi significativa entre la indicación de la cesárea y el tiempo quirúrgico, según la cual existe un aumento del tiempo quirúrgico cuando la indicación es diferente a la presentación de nalgas.

Por este motivo nos planteamos una posible relación entre la indicación de la cesárea y la incidencia de HPP.

Sin embargo, al realizar este análisis secundario observamos que la incidencia de HPP para el grupo en el que se realizó una cesárea por presentación de nalgas fue de un 8% versus un 12% del grupo con una indicación diferente, y estas diferencias no fueron significativas (Tabla 20).

		Tipo de cesárea				p
		Presentación de nalgas		Otra indicación		
Hemorragia posparto		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	p=0,568
	NO	23	92%	22	88%	
	SI	2	8%	3	12%	
	Total	25	100%	25	100%	

Tabla 20. Incidencia de HPP según la indicación de la cesárea

4.5.2.4. Factores de riesgo relacionados con HPP

Se analizaron los posibles factores de riesgo relacionados con la aparición de la HPP y ninguno de ellos presentó una asociación estadísticamente significativa con la aparición de la HPP en las pacientes de nuestra muestra. (Tabla 21).

		Hemorragia posparto				p
		NO		SI		
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	
Raza	Blanca	42	93,3%	5	100%	ns
	Negra	2	4,4%	0	0%	
	Otra	1	2,2%	0	0%	
Hábito tabáquico	No	38	84,4%	5	100%	ns
	Si	7	15,6%	0	0%	
Paridad	Múltipara	7	15,6%	2	40%	ns
	Nulípara	38	84,4%	3	60%	
Hemorragia posparto anterior	No	45	100%	4	80%	ns
	Si	0	0%	1	20%	
Factores de riesgo de HPP	No	27	60%	2	40%	ns
	Si	18	40%	3	60%	
Macrosomía	No	42	93,3%	3	60%	ns
	Si	3	6,6%	2	40%	
Embarazo gemelar	No	36	80%	4	80%	ns
	Si	9	20%	1	20%	

Tabla 21. Factores de riesgo asociados a sufrir una HPP

4.5.2.5. RESUMEN CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS DE HPP

	CASO PACIENTE				
CARACTERÍSTICA	CASO 6/A	CASO 12/B	CASO 13/B	CASO 22/A	CASO 45/B
Factor de Riesgo	Macrosomía	Macrosomía+ Cesárea anterior	NO	NO	Gemelar
Indicación cesárea	P. Anómala	Cesárea Iterativa	P.Nalgas	P.Nalgas	Gemelar
Tiempo de cirugía	80 min	75 min	50 min	55 min	45 min
Incidencia durante cirugía	Varices uterina, lesión arteria uterina	Atonía uterina Ligadura tubárica	Atonía uterina	Presentación transversa ampliación histerotomía	No descrita
Altura uterina media en las dos horas puerperio	2	0	-1	-2	0
Tiempo de respuesta al fármaco	>10 min	5-10 min	<5 min	<5 min	5-10 min
Mantenimiento del tono uterino al cierre	Si	No	SI	Si	NO
Eficacia del tratamiento inicial	No	No	No	Si	No
Necesidad de tratamiento adicional	Si, masaje+oxitocina adicional	Si, oxitocina, masaje, methergin, prostaglandinas rectales	Si, masaje + oxitocina adicional	No	Si, masaje, oxitocina adicional y prostaglandinas rectales

TABLA 22. Resumen casos HPP (A. Carbetocina, B. Oxitocina)

4.5.3. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS OXITÓCICOS.

Para evaluar la eficacia de los dos fármacos utilizados en la prevención de la hemorragia posparto hemos evaluado diferentes variables y las hemos comparado entre los dos grupos de tratamiento. Las variables utilizadas han sido las que clínicamente

nos son de utilidad para evaluar la respuesta contráctil uterina y aquellas en las que ambos fármacos han mostrado diferencias en la literatura actual.

4.5.3.1 Tiempo de respuesta al fármaco

Como medida para la eficacia del fármaco se evaluó en primer lugar el tiempo necesario para alcanzar una adecuada contracción uterina que es lo que se consideró como tiempo de respuesta. En ambos grupos de tratamiento las respuesta fue rápida, menor a cinco minutos en un 88% de los casos tratados con carbetocina vs 80% de los tratados con oxitocina. Solamente hubo un caso de respuesta lenta superior a 10 minutos para una paciente del grupo de carbetocina en la que está descrita una incidencia durante a cirugía, una hemorragia causada por lesión en los vasos uterinos que impidieron una adecuada contracción uterina.

Puede observarse que el porcentaje de respuesta rápida fue ligeramente superior para el grupo de carbetocina. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de respuesta al fármaco.

		TRATAMIENTO						p
		Carbetocina		Oxitocina				
Tiempo de respuesta al fármaco		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Total		p=0,304
	Menos de 5 min	22	88%	20	80%	42	84%	
	Entre 5 y 10 min	2	8%	5	20%	7	14%	
	Más de 10 min	1	4%	0	0%	1	2%	
	Total	25	100%	25	100%	50	100%	

Tabla 23. Tiempo respuesta al tratamiento oxitócico

4.5.3.2. Mantenimiento del tono uterino

Continuamos evaluando la eficacia del fármaco mediante el registro de la característica clínica fundamental a la hora de evaluar si la respuesta al fármaco puede ser clínicamente segura, el mantenimiento del tono uterino. Después del registro del momento en el que se alcanza la respuesta con un tono uterino adecuado, añadimos la información sobre si se mantiene la contracción uterina durante el tiempo que dura la cirugía (a los cinco minutos y al cierre de la laparotomía). Se realizan dos mediciones que son los momentos en los que si no hay buena respuesta se plantea tomar medidas e iniciar un tratamiento adicional, tras cinco minutos de la mejor respuesta y al finalizar la cesárea cuando iniciamos el cierre de la pared abdominal y la piel.

A) MANTENIMIENTO DEL TONO UTERINO A LOS 5 MINUTOS

A los cinco minutos de alcanzar un tono uterino apropiado, un 80% de las pacientes tratadas con carbetocina mantenía dicha contracción uterina frente a un 60% de las pacientes tratadas con oxitocina. Estas diferencias entre los fármacos en lo relativo al mantenimiento del tono uterino a los 5 minutos no fueron significativas estadísticamente.

		TRATAMIENTO					
		Carbetocina		Oxitocina		p	
Mantenimiento del tono uterino a los 5 minutos de administrar el fármaco		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Total	
	NO	5	20%	10	40%	15	30%
	SI	20	80%	15	60%	35	70%
	Total	25	100%	25	100%	50	100%

p=0,123

Tabla 24. Mantenimiento del tono uterino a los 5 minutos

B) MANTENIMIENTO DEL TONO UTERINO AL CIERRE

Al finalizar la cirugía prácticamente todas las pacientes de ambos grupos habían mantenido el tono uterino adecuado para evitar una hemorragia posparto. Tampoco existieron diferencias entre los fármacos en lo relativo al mantenimiento del tono uterino al cierre.

		TRATAMIENTO						p
		Carbetocina		Oxitocina				
Mantenimiento del tono uterino al cierre		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Total		p=0,552
	NO	2	8 %	1	4%	3	6%	
	SI	23	92%	24	96%	47	94%	
	Total	25	100%	25	100%	50	100%	

Tabla 25. Mantenimiento del tono uterino al cierre

4.5.3.3. Involución del útero

Una vez finalizada la cirugía, la forma de evaluar la contracción uterina y su adecuada involución es mediante la altura uterina en relación al ombligo. Se midió en centímetros o traveses de dedos, teniendo como referencia que la altura umbilical es igual a cero. Durante un periodo del puerperio de dos horas se midió la involución uterina desde la finalización de la cirugía cada treinta minutos y se analizó dicho resultado en cada una de las mediciones.

A) AL CIERRE DE LA CIRUGÍA

Al finalizar la cirugía un 66% de las pacientes tratadas con carbetocina tenía la altura uterina por debajo del nivel umbilical, similar al 52% de las pacientes del grupo de oxitocina. Sin embargo, llama la atención que hasta en un 44% de las pacientes tratadas con carbetocina tenían el útero dos centímetros por debajo del ombligo versus un 16% de las pacientes tratadas con oxitocina. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

		TRATAMIENTO						
		Carbetocina		Oxitocina				
	Altura uterina	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Total		p
Involución uterina al cierre T= 0	-2	11	44%	4	16%	15	30%	p=0,204
	-1	8	32%	9	36%	17	34%	
	0	3	12%	8	32%	11	22%	
	1	1	4%	2	8%	3	6%	
	2	2	8%	2	8%	4	8%	
	Total	25	100%	25	100%	50	100%	

Tabla 26. Involución uterina al cierre de la cirugía.

B) INVOLUCIÓN ÚTERO 30 MIN

En la evaluación a los treinta minutos la diferencia más llamativa entre ambos fármacos se encuentra en los casos en los que la altura uterina era de -2, sigue siendo superior el porcentaje de pacientes del grupo de carbetocina, un 48% frente a un 16%. Sin embargo, estas diferencias aunque tienen una tendencia a la significación, no fueron significativas entre los fármacos.

		TRATAMIENTO						
		Carbetocina		Oxitocina				
	Altura uterina	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Total		p
Involución uterina a los 30 minutos T= 30	-2	12	48%	4	16%	16	32%	p=0,073
	-1	8	32%	10	40%	18	36%	
	0	3	12%	9	36%	12	24%	
	1	1	4%	0	0%	1	2%	
	2	1	4%	2	8%	3	6%	
	Total	25	100%	25	100%	50	100%	

Tabla 27. Involución uterina a los 30 minutos del cierre de la cirugía.

C) INVOLUCIÓN ÚTERO A LOS 60 MINUTOS

De nuevo observamos diferencias en la involución uterina después de una hora de la finalización de la cesárea. El porcentaje de pacientes en las que la involución uterina se mantiene por debajo del nivel umbilical es similar a los análisis de los momentos estudiados previamente, un 44% en las pacientes tratadas con carbetocina versus 16% tratadas con oxitocina.

Los resultados no fueron estadísticamente significativos.

		TRATAMIENTO						
		Carbetocina		Oxitocina				
	Altura uterina	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Total		p
Involución uterina a los 60 minutos T= 60	-2	11	44%	4	16%	15	30%	p=0,204
	-1	8	32%	9	36%	17	34%	
	0	3	12%	8	32%	11	22%	
	1	1	4%	2	8%	3	6%	
	2	2	8%	2	8%	4	8%	
	Total	25	100%	25	100%	50	100%	

Tabla 28. Involución uterina a los 60 minutos del cierre.

D) INVOLUCIÓN ÚTERO 90 MINUTOS

En la evaluación a los 90 minutos de finalizar la cesárea encontramos unos resultados similares a los análisis previos, sin embargo las diferencias entre ambos fármacos son ligeramente superiores progresivamente con el tiempo, con predominio de involución uterina por debajo del ombligo (-2,-1) para el fármaco carbetocina. De un 42% (n=21) de pacientes que alcanzaron la altura -1, n=12 pertenecían al grupo de carbetocina y n=9 al de oxitocina. Tan solo un 30% (n=15) de la muestra tenía una altura uterina en menos 2, pero de ellos un 73% (n=11) habían sido tratados con carbetocina.

Si observamos los porcentajes de pacientes que alcanzan una altura uterina por debajo del ombligo en ambos grupos, observamos que un 92% de las pacientes tratadas con carbetocina tienen una altura uterina entre -1 y -2, frente a un 52% de las pacientes tratadas con oxitocina.

Aunque las diferencias son significativas entre los tratamientos no es del todo real porque 6 casillas (60,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

		TRATAMIENTO						
		Carbetocina		Oxitocina				
	Altura uterina	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Total		p
Involución uterina a los 90 minutos T= 90	-2	11	44%	4	16%	15	30%	p=0,011
	-1	12	48%	9	36%	21	42%	
	0	0	0%	9	36%	9	18%	
	1	1	4%	1	4%	2	4%	
	2	1	4%	2	8%	3	6%	
	Total	25	100%	25	100%	50	100%	

Tabla 29. Involución uterina a los 90 minutos del cierre.

E) INVOLUCIÓN ÚTERO A LOS 120 MINUTOS

En esta última determinación observamos que las diferencias que ya empezábamos a ver se hacen más evidentes. Más de la mitad de las pacientes tratadas con carbetocina, 56% alcanzan una involución uterina óptima 2 cm por debajo del ombligo frente a un 16% de las pacientes tratadas con oxitocina. Las pacientes con una altura uterina por debajo del ombligo (-1,-2) alcanzan un 88% en el grupo de carbetocina frente a un 44% de las pacientes tratadas con oxitocina.

Aunque la diferencia entre los fármacos es estadísticamente significativa, no es real porque 4 casillas (40%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

		TRATAMIENTO						
		Carbetocina		Oxitocina				
	Altura uterina	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Total	p	
Involución uterina a los 120 minutos T= 120	-2	14	56%	4	16%	18	36%	p=0,010
	-1	8	32%	7	28%	15	30%	
	0	2	8%	11	44%	13	26%	
	1	0	0%	1	4%	1	2%	
	2	1	4%	2	8%	3	6%	
	Total	25	100%	25	100%	50	100%	

p=0,010

Tabla 30. Involución uterina a los 120 minutos del cierre.

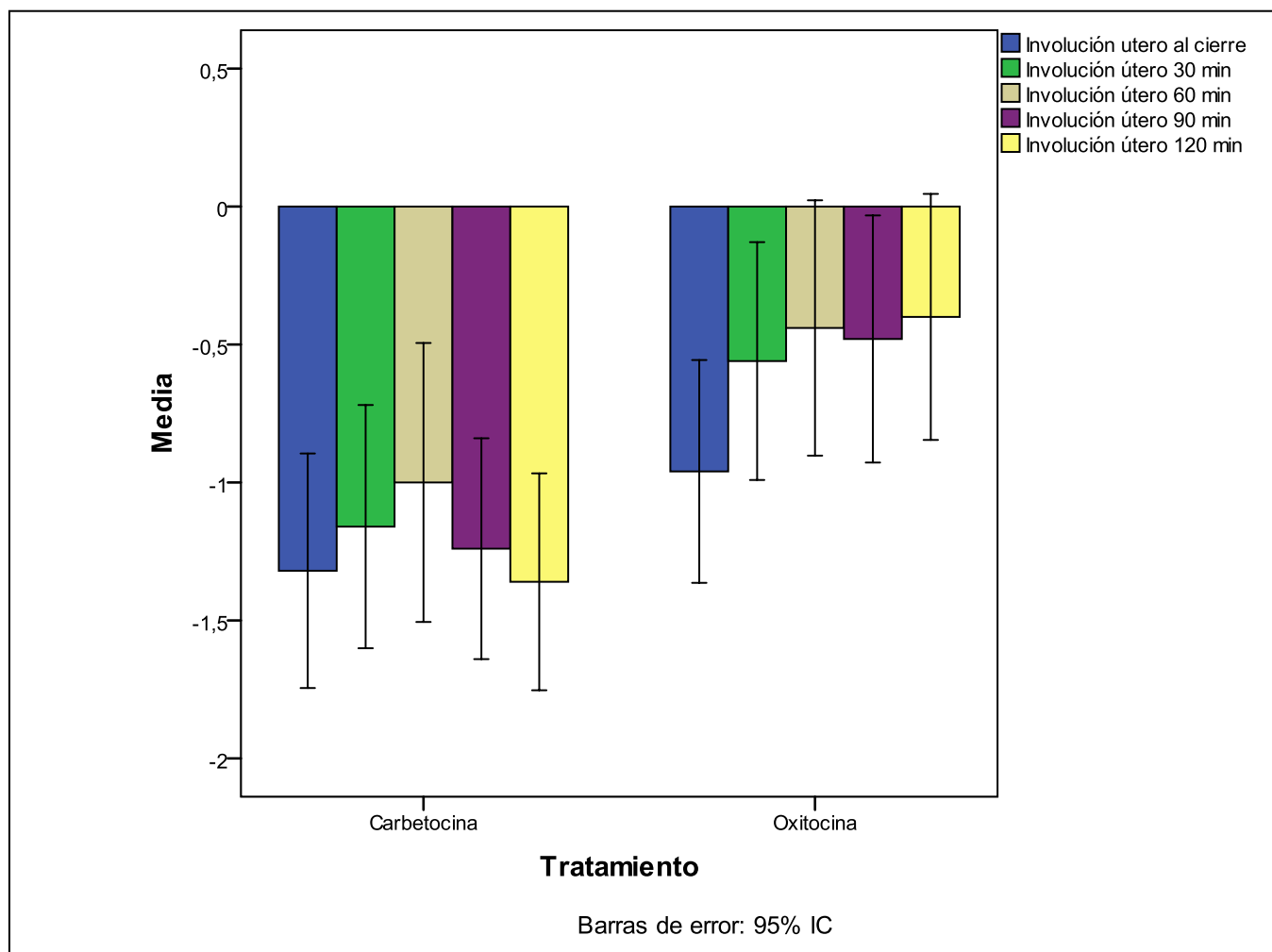


Figura 22. Evolución de la involución uterina con ambos fármacos

Debido a los resultados encontrados al analizar cada uno de los grupos en los distintos momentos determinados, y al observar esta tendencia a una mayor involución uterina en el grupo de carbetocina, procedemos a realizar un subanálisis. Se contabilizaron las veces que se registran las alturas uterina por debajo del nivel umbilical, menos uno y menos dos, pudiendo ser desde 0 hasta cinco según el registro en cada uno de los tiempos de observación. Siendo cero, los casos en los que no se alcanzó ni menos uno ni menos dos y el resto numerados según las veces que se apuntó

dicho valor en cada uno de los tiempos registrados (al cierre, 30, 60, 90, 120, 180 minutos).

En primer lugar analizamos el número de veces en las que se registra la altura uterina de menos uno, aunque hubo más casos en los que se registró menos uno en el grupo de carbetocina (8% versus 4%) esta diferencia no alcanzó significación estadística. (Tabla 31).

		Tratamiento						
Número veces que se registró -1		Carbetocina		Oxitocina		Total		p
		Recuento	% dentro del tratamiento	Recuento	% dentro del tratamiento	Recuento	% dentro del tratamiento	p=0,721
	0	11	44%	12	48%	23	46%	
	1	0	0%	1	4%	1	2%	
	2	7	28%	4	16%	11	22%	
	3	3	12%	3	12%	6	12%	
	4	2	8%	4	16%	6	12%	
	5	2	8%	1	4%	3	6%	
	Total	25	100%	25	100%	50	100%	

Tabla 31. Casos en los que se registró altura uterina -1.

Sin embargo, al analizar los casos en los que se registró la altura uterina de menos dos durante las dos horas de evaluación del puerperio inmediato, encontramos que en un 32% de las pacientes del grupo de carbetocina se mantuvo una altura uterina de menos dos frente a un 12% del grupo de oxitocina. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0.017).

		Tratamiento						
		Carbetocina		Oxitocina		Total		p
		Recuento	% dentro del tratamiento	Recuento	% dentro del tratamiento	Recuento	% dentro del tratamiento	
Número veces que se registró -2	0	7	28%	12	48%	19	38%	p=0,017
	1	2	8%	9	36%	11	22%	
	2	4	16%	1	4%	5	10%	
	3	3	12%	0	0%	3	6%	
	4	1	4%	0	0%	1	2%	
	5	8	32%	3	12%	11	22%	
	Total	25	100%	25	100%	50	100%	

Tabla 32. Casos en los que se registró altura uterina -2.

4.5.3.4. Necesidad de tratamiento adicional

Se registraron aquellos casos en los que el tratamiento oxitócico administrado fue suficiente para alcanzar una contracción uterina apropiada y por tanto, los casos en que fue eficaz. Encontramos que en el caso de carbetocina el tratamiento fue eficaz en un 80% de los casos frente a un 68% de los casos en los que se utilizó oxitocina.

En los casos en los que no fue eficaz, fue necesario la administración de algún tratamiento uterotónico adicional. Por tanto, el porcentaje de casos en los que se necesitó tratamiento adicional fue mayor en las pacientes que recibieron oxitocina (32,0% vs 20,0%).

Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (p=0,333).

		TRATAMIENTO						p
		Carbetocina		Oxitocina				
¿Ha sido eficaz el tratamiento oxitócico preventivo?		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	Total		p=0,333
	NO	5	20%	8	32%	13	26%	
	SI	20	80%	17	68%	37	74%	
	Total	25	100%	25	100%	50	100%	

Tabla 33. Eficacia del tratamiento oxitócico

Se analizaron las medidas adicionales utilizadas en los casos de fracaso del tratamiento preventivo para alcanzar una adecuada contracción uterina mediante el uso de masaje uterino, una dosis adicional de oxitocina de 10 UI en un suero de 500 cc, tratamiento con Methergin® y tratamiento con Hemabate®. El orden de registro fue tal y como se describe, ya que seguimos un protocolo de actuación en caso de atonía uterina.

Según dicho análisis, encontramos que la medida más utilizada fue el masaje uterino (26%) seguido en frecuencia de tratamiento con dosis adicional de oxitocina (22%).

Observamos que el masaje uterino fue necesario en más ocasiones en el grupo de tratamiento con oxitocina (36% versus 16%, p=0,04). Sin embargo, la necesidad de utilizar una dosis adicional de oxitocina fue similar en ambos grupos (24% versus 20%). El uso de Methergin® tan sólo fue necesario en dos ocasiones en el grupo de oxitocina. En ninguna de las pacientes fue necesario recurrir al tratamiento con prostaglandinas (Hemabate®).

	Tratamiento						
Tratamiento uterotónico adicional	Carbetocina		Oxitocina		Total		
Masaje uterino	4	16%	9	36%	13	26%	p=0,04
Oxitocina 10 UI	5	20%	6	24%	11	22%	ns
Methergin	-		2	8%	2	4%	
Hemabate	-		-	-			

Tabla 34. Necesidad de tratamiento uterotónico adicional

4.5.4. SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS OXITÓCICOS

Se registró la aparición de los síntomas y signos más frecuentemente descritos como posibles efectos secundarios tanto de carbetocina como de oxitocina. En la siguiente tabla se expone la incidencia de cada uno de ellos según el fármaco administrado. Como se puede observar, el tratamiento con oxitocina originó un porcentaje significativamente mayor de dolor abdominal (56% vs 4%) así como de náuseas (32% vs 0%) que el tratamiento con carbetocina (Test exacto de Fisher).

(Tabla 35).

		Carbetocina		Oxitocina		
		Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje	p
Dolor Abdominal	No	24	96,0%	11	44,0%	0,001
	Si	1	4,0%	14	56,0%	
Dolor Lumbar	No	25	100,0%	25	100,0%	ns
Cefalea	No	24	96,0%	25	100,0%	ns
	Si	1	4,0%	0	,0%	
Sofocos	No	21	84,0%	23	92,0%	ns
	Si	4	16,0%	2	8,0%	
Sabor metálico	No	24	96,0%	25	100,0%	ns
	Si	1	4,0%	0	,0%	
Prurito	No	24	96,0%	25	100,0%	ns
	si	1	4,0%	0	,0%	
Palpitaciones	No	25	100,0%	24	96,0%	ns
	Si	0	,0%	1	4,0%	
Náuseas	No	25	100,0%	17	68,0%	0,04
	Si	0	,0%	8	32,0%	
Vómitos	No	24	96,0%	20	80,0%	ns
	Si	1	4,0%	5	20,0%	
Temblores	No	21	84,0%	23	92,0%	ns
	Si	4	16,0%	2	8,0%	
Enrojecimiento	No	22	88,0%	24	96,0%	ns
	Si	3	12,0%	1	4,0%	
Sudoración	No	25	100,0%	25	100,0%	ns
Taquicardias	No	25	100,0%	25	100,0%	ns
Hipotensión	No	25	100,0%	24	96,0%	ns
	Si	0	,0%	1	4,0%	

Tabla 35. Seguridad de los tratamientos oxitócicos.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La hemorragia postparto puede complicar desde un 5 hasta un 15% de todos los partos¹, siendo una de las principales causas de muerte materna. La mortalidad periparto en España se estima en un 7,15% y la hemorragia postparto es responsable de hasta un 23,07% de la misma⁷³.

El principal tratamiento para la hemorragia postparto es la prevención. Para ello debemos tener en cuenta primer lugar que existen unos factores de riesgo para el desarrollo de una hemorragia durante un parto y en segundo lugar, que es fundamental para la prevención mantener una conducta activa durante el alumbramiento que incluye el tratamiento preventivo con fármacos uterotónicos⁹.

En la evaluación de las características de nuestra población, según nuestros resultados la población fue homogénea en su distribución entre los dos grupos tanto en las propiedades demográficas basales como en la incidencia de presencia de factores de riesgo para hemorragia postparto.

Según la serie descrita por Magann y cols. en 2005, la incidencia de HPP en caso de cesárea electiva fue de 4,84%⁷⁴. La incidencia de nuestra población fue ligeramente más alta de 12,5 % para el grupo tratado con oxitocina y algo más similar en el grupo de carbetocina que fue de un 8,3%.

En esta misma serie se analizan los factores de riesgo para hemorragia postparto de 1844 pacientes sometidas a cesárea electiva y describen que los factores de riesgo más frecuentes fueron: útero miomatoso, alteraciones de la coagulación, placenta previa, metrorragia gestacional y parto pretérmino⁷⁴.

Según nuestros resultados, los factores de riesgo presentes con mayor frecuencia en la muestra fueron la gestación múltiple, con una incidencia del 20% para ambos grupos, y la cesárea anterior (incidencias de 16% para el grupo de carbetocina y 20% para oxitocina, sin diferencias significativas entre ambos grupos). Sin embargo, a diferencia de los datos descritos en series como la de Magann, no hubo un factor de riesgo claramente relacionado con la incidencia de hemorragia.

Con respecto a los resultados obtenidos en respuesta al objetivo principal exponemos a continuación diferentes estudios farmacológicos realizados en humanos y en animales que demuestran que además del clásico receptor miometrial de oxitocina, existe un receptor endotelial vasopresina/oxitocina que regula una respuesta vasomotora mediada por la oxitocina.

Según el análisis realizado en nuestro trabajo, los resultados muestran de forma indirecta dicha acción de los fármacos oxitócicos sobre los vasos sanguíneos mediante las modificaciones que hemos observado en los marcadores de función endotelial óxido nítrico (NO) y endotelina. Recordamos aquí que el NO es un factor endotelial con una acción vasodilatadora que se sintetiza en el endotelio en respuesta a cambios físicos y químicos, siendo el estímulo más importante la vasoconstricción. Por otra parte, la endotelina por el contrario se trata de una sustancia con acción vasoconstrictora que

modifica sus niveles en respuesta a diferentes estímulos como los cambios hemodinámicos que producen vasodilatación.

5.1. MODIFICACIONES DE LOS NIVELES DE OXIDO NITRICO

Analizaremos a continuación el significado de cada una de las variaciones que sufre el NO en cada determinación realizada según el grupo de tratamiento. Partimos de un análisis del NO en situación basal, previo a la finalización de la gestación mediante cesárea. Las cifras de óxido nítrico son similares en ambos grupos de tratamiento.

Según la bibliografía, existe un aumento del NO a lo largo de la gestación que, debido a las propiedades relajantes de esta sustancia, se relaciona con el mantenimiento de la quiescencia de la musculatura uterina. Posteriormente, se produce un descenso de las concentraciones séricas de nitrito/nitrato y por tanto de NO al final de la gestación cerca del término donde se alcanzan cifras similares al primer trimestre de embarazo⁵⁰.

Estas cifras disminuirán aún más según se inicie el trabajo de parto, siendo este factor uno de los que históricamente se han relacionado con los mecanismo de inicio del parto espontáneo⁴⁷. Este dato es relevante pues nuestros resultados del análisis de los niveles basales no se ven afectados por el factor trabajo de parto al ser todas las pacientes candidatas a una cesárea programada y no habiendo iniciado ninguna de ellas el trabajo de parto.

Según nuestros resultados la media de NO sérico basal es de 18,03 $\mu\text{mol/L}$ para el grupo de carbetocina y de 16,45 $\mu\text{mol/L}$.

Recientemente existen diversos estudios que describen modificaciones en los niveles basales de NO al final de la gestación en relación a la patología hipertensiva de tal manera que en las pacientes con pre-eclampsia o estado hipertensivo gestacional pudieran estar descendidos. Nuestros resultados de las determinaciones basales son coherentes con los determinados en estas series en pacientes al final de la gestación en las que se excluyen aquellas con patología hipertensiva (grupo control de los estudios) como es el caso de nuestra muestra. Así lo reflejan estudios como el realizado por el grupo español de Bartha⁷⁵ en el que estudian los niveles de NO relacionados con la patogenia de la hipertensión gestacional, en el que el grupo control tiene una media de NO sérica de $25.37 \pm 7.24 \mu\text{mol/L}$.

I. DESCENSO DEL NIVEL DE NO TRAS LA ANESTESIA.

El primer cambio de los niveles séricos de NO se produce tras la administración de la anestesia. En ambos grupos, los niveles séricos de NO descienden. Para el grupo de carbetocina desciende desde $18,03 \mu\text{mol/L}$ hasta $14,77 \mu\text{mol/L}$ y para el grupo de oxitocina desde $16,45 \mu\text{mol/L}$ hasta $13,45 \mu\text{mol/L}$. Este cambio se produce de manera similar con los dos fármacos, y responde a la respuesta vascular que se produce tras la administración de la anestesia espinal o raquídea. Debido a que el tratamiento anestésico tuvo una distribución similar en ambos grupos, entendemos que la influencia sobre el sistema endotelial fue similar produciendo en ambos grupos un descenso de los niveles de NO parecido, por lo que no se encontraron diferencias estadísticas entre estos dos descensos.

Esta bajada de NO, en su función vasodilatadora, responde a las modificaciones hemodinámicas que produce la anestesia. Hemos observado que en ambos grupos se produce un descenso significativo tanto de la TA arterial sistólica como de la diastólica tras la anestesia. Aunque la relación entre la anestesia y los cambios tensionales se analizará más adelante, podrían justificar un descenso del NO para compensar esa vasodilatación.

II. AUMENTO DEL NO TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS OXITÓCICOS.

Según nuestros resultados hemos observado que partiendo de un nivel de NO por debajo del basal por la acción hipotensora de la anestesia, se produce una elevación de los niveles séricos a los quince minutos de la administración del fármaco uterotónico. Esta elevación se produce de manera diferente entre los dos grupos de tratamiento. Por una parte, en el grupo de oxitocina pasamos de los niveles tras la anestesia de 13,45 $\mu\text{mol/L}$ hasta 16,03 $\mu\text{mol/L}$, que son similares a los basales al empezar la cirugía (16,45 $\mu\text{mol/L}$). Esta elevación del NO, aunque objetiva y justificable por la acción posible vascular vasoconstrictora de la oxitocina, no alcanza significación estadística en este grupo.

Sin embargo, en el grupo tratado con carbetocina, observamos que pasamos de unos niveles tras la anestesia de 13,45 $\mu\text{mol/L}$ hasta 20,16 $\mu\text{mol/L}$, y esta elevación al ser claramente superior a los niveles previos, si que alcanzó significación estadística, con una p de 0,02.

Veamos a continuación la justificación por la que se produce esta elevación. Tras el análisis de la evidencia y la demostración de la hipótesis planteada en este trabajo, resolvemos que esta elevación del NO y más evidente en el grupo tratado con carbetocina, puede estar justificada por los siguientes motivos:

- 1) En primer lugar, demostramos que el fármaco oxitócico produce una vasoconstricción vascular y posteriormente en respuesta a la misma, se produce una liberación de NO.
- 2) El fármaco oxitócico podría mostrar así su capacidad de estimular la síntesis de NO mediante la estimulación de las NO sintasas.
- 3) La elevación es superior en el caso del tratamiento con carbetocina porque su acción es mayor que la de la propia oxitocina en su unión a los receptores de oxitocina y de vasopresina V₁.

1) La vasoconstricción producida por el fármaco oxitócico produce una respuesta endotelial reguladora mediante la elevación del NO.

- Acción vasoconstrictora de los fármacos oxitócicos

El receptor oxitocina/vasopresina es muy heterogéneo, de tal forma que lo encontramos en el útero con un componente V_{1a} propio del territorio vascular y que permite a la vasopresina actuar sobre el miometrio. Pero a su vez encontramos en el compartimento vascular una parte del receptor V_{1a} al que puede ligarse la oxitocina²⁵.

Los péptidos hormonales vasopresina y oxitocina son estructuralmente muy similares, diferenciándose tan solo en dos aminoácidos. Por este motivo, los receptores

de Vasopresina V_1 y V_2 son de la misma familia que los receptores de oxitocina y han sido ampliamente estudiadas las relaciones entre ellos.

Esta similitud molecular y funcional hace que la vasopresina pueda producir contracciones uterinas y la oxitocina produzca retención hídrica y vasoconstricción²⁶.

El control de la hemorragia tras el parto mediante la contracción uterina sabemos que depende de la actividad miometrial. Dicha actividad, está regulada por factores circulantes y neurotransmisores así como neuropéptidos liberados localmente, pero a parte de esta acción sobre el miometrio existe un papel menos conocido que es la acción de dichos factores sobre las arterias uterinas.

En la línea de nuestro resultado teórico de vasoconstricción mediada por los fármacos uterotónicos, son numerosos los trabajos de investigación que demuestran que la oxitocina induce contracción de la arteria uterina^{27,76}.

La investigación realizada por Ekesbo y col.⁷⁶ analiza la respuesta espontánea contráctil de preparaciones aisladas de arteria uterina humana mediante el estudio de la inervación intrínseca arterial de forma histoquímica al ser estimulada por diversos estímulos de péptidos y factores humorales. Según los resultados de dicha investigación se describe que la sustancia que mayor respuesta contráctil produce en la arteria uterina humana es la vasopresina seguida de la oxitocina.

Un estudio similar fue descrito por Briner y cols.²⁶, donde compara la acción de vasopresina y oxitocina en cultivos celulares de musculatura lisa vascular y miometrial.

En dicho estudio se compara la actividad de ambos péptidos hormonales y la respuesta producida al unirse al receptor mediante la liberación y movilización de Ca^{2+} intracelular. Analiza por tanto dos tipos de receptores, los receptores V1 o receptores de vasopresina presentes en células musculares lisas y en miometrio y receptores de oxitocina presentes en miometrio. Como resultados, se demuestra que la vasopresina es capaz de producir vasoconstricción mediante su unión a los receptores V1 de las células musculares lisas de los vasos pero a su vez demuestra que la oxitocina también se une a dicho receptor. Es más, a altas dosis la oxitocina es capaz de desplazar a la vasopresina y ocupar dicho receptor prediciendo vasoconstricción. Por otra parte, al analizar la respuesta de dichas hormonas tras unirse a las células miométriales, observa que la vasopresina es capaz de producir contracción uterina, mediante su unión a receptores V1 presentes en el miometrio. La oxitocina, sin embargo, ejerce su acción constrictora sobre el miometrio mediante su unión única a los receptores de oxitocina del miometrio.

Por tanto, con los resultados de este estudio queda demostrada la presencia de receptores V1 tanto en el endotelio vascular como en el miometrio, y que a estos receptores se puede unir tanto la oxitocina como la vasopresina, incluso la oxitocina puede desplazar a la vasopresina y realizar esta acción a dosis altas. Y en ambos casos, la unión con cualquiera de los dos ligandos produciría vasoconstricción en el territorio vascular y contracción miométrial en el territorio muscular uterino. Debido a esta capacidad de unirse la oxitocina a los receptores V1 en las fibras musculares lisas vasculares, es imaginable que la oxitocina puede producir contracción de la arteria uterina mediante la activación de dichos receptores vasculares.

En la misma línea, Jovanovic y cols.²⁷ demuestran en su estudio que la acción vascular de la oxitocina está mediada por los receptores de vasopresina V1a.

El resultado obtenido en nuestro trabajo es coherente con las investigaciones presentadas previamente, ya que la elevación del NO a los quince minutos de administrar el fármaco puede estar justificado perfectamente por un mecanismo de compensación que realiza el vasodilatador NO en respuesta a la vasoconstricción uterina producida por los fármacos oxitócicos tras su unión a los receptores vasculares V₁ del territorio vascular uterino.

Por tanto, probablemente, la profilaxis que ejerce la oxitocina sobre la hemorragia posparto debida a atonía uterina, no sólo se basa en su efecto sobre la recuperación del tono del músculo uterino, sino probablemente también, en su efecto vasoconstrictor a nivel de los vasos uterinos.

- Acción reguladora del NO

El NO es un vasodilatador que se libera en el endotelio en respuesta a la vasoconstricción vascular⁷⁷, y actúa como regulador de la presión arterial por su acción vasorrelajante directa sobre los vasos sanguíneos.

De hecho, está descrito que el principal factor responsable de la liberación del óxido nítrico por las células endoteliales es el roce producido por la sangre sobre esta capa de células⁷⁸. En este estudio de Rubany y cols. se señala por primera vez "que el aumento de la velocidad o pulso del flujo sanguíneo" produce vasorrelajación dependiente de la liberación de NO por las células endoteliales.

En otros estudios, se sugiere que a nivel de los vasos sanguíneos existe un factor físico que activa a los mecanorreceptores de la pared vascular, induciendo la síntesis de NO por las células endoteliales a partir de la eNOS⁷⁹. En este estudio demostraron además que el óxido nítrico liberado podría actuar de forma local en el músculo liso subyacente, con una vida media de pocos segundos en soluciones biológicas.

Lo expresado anteriormente indica que al aumentar la presión arterial el roce de la corriente sanguínea sobre el endotelio vascular se incrementa la liberación de NO, que coincide con lo planteado por Navarro y cols.⁸⁰ en cuanto a que a altas presiones de perfusión el óxido nítrico es el principal factor que actúa en la autorregulación local modulando la contractilidad miógena de la pared vascular. Se considera el mecanismo anterior como el principal factor que influye en la dilatación de los vasos sanguíneos mediante el control continuo del tono liso muscular, inducido por la síntesis y liberación de óxido nítrico.

Por tanto, según la actividad que tiene la oxitocina y su análogo la carbetocina sobre el receptor de vasopresina presente en la musculatura vascular descrita por los estudios previos podemos pensar que esta respuesta con elevación de los niveles séricos de NO está justificada probablemente por la vasoconstricción que se produce por estos fármacos al unirse al receptor V1.

Pero lo que es aún más interesante, según el estudio realizado por Weston y cols.²³ además de la existencia de receptores de oxitocina en los vasos sanguíneos de mayor tamaño y de la arteria uterina, demostraron la presencia de receptores de oxitocina en las células endoteliales de la microvasculatura del miometrio. De esta forma existe un posible papel de la oxitocina en la regulación del tono de los vasos de la vascularización

miometrial, y por tanto una vez más, en el control de la hemorragia posparto mediante una regulación vasomotora.

2) Estimulación de la síntesis de NO por parte de la oxitocina

El complejo receptor oxitocina/vasopresina presente en el endotelio vascular es el que media el efecto vasodilatador de las sustancias neuroendocrinas. Como hemos visto en el apartado anterior la similitud molecular de ambas sustancias hace que ambas compartan algunas de sus funciones ya que pueden unirse al mismo receptor.

De esta manera, en farmacología experimental, se ha demostrado que la unión de la oxitocina a su receptor endotelial estimula la fosfolipasa C para producir 1-4-5 trifosfato con el consiguiente influjo intracelular de calcio. Esta entrada de calcio en la célula endotelial supone un estímulo para activar las enzimas NO sintasa y por tanto, la producción de NO. También se ha visto que la estimulación de dicho receptor endotelial oxitócico induce la formación de diacilglicerol y que estimula la proteína kinasa C que modula a su vez la producción de NO a través de la activación de las NO sintasas²⁴.

Esta acción de la oxitocina podría justificar así mismo la elevación observada en la determinación sérica del NO a los quince minutos de la administración del fármaco, que unida a la que se produce en respuesta a la vasoconstricción tendría un efecto añadido reflejado en los niveles plasmáticos.

Cabría pensar que estos niveles elevados de NO en plasma en respuesta a la síntesis por las enzimas NO sintasas así como en respuesta a la vasoconstricción producida por los oxitócicos iniciales pudiera producir una vasodilatación refleja o bien incluso una relajación de la musculatura uterina. Sin embargo, en la determinación paralela de la tensión arterial no vemos una hipotensión correlativa a estos niveles de NO aumentados, si no todo lo contrario observamos que se mantiene la tensión arterial con respecto a la determinación previa en la que los niveles de NO eran mucho menores.

Por otra parte, aunque el NO pudiera tener un efecto relajante de la musculatura uterina como hemos visto previamente, encontramos evidencia que demuestra que la musculatura uterina es mucho menos sensible al NO que la endotelial y por tanto estas modificaciones no tendrían dicho efecto sobre el miometrio⁹⁰.

3) Mayor elevación del NO con la carbetocina

Según el análisis de la elevación del NO en los dos grupos de tratamiento observamos que la elevación del óxido nítrico solamente es significativa estadísticamente para el grupo de tratamiento de carbetocina. La elevación del marcador de función endotelial NO es mayor en este grupo de tratamiento. Este hecho ocurre probablemente porque la carbetocina como análogo de oxitocina se une a los receptores V1 del endotelio y produce la misma acción que la propia molécula, incluso con más actividad por su mayor estabilidad dentro del receptor. De esta forma, podría producir una mayor acción vascular, y en respuesta a una mayor vasoconstricción producida por el fármaco carbetocina, produce una mayor elevación del NO compensatorio. En

definitiva, la elevación significativa del NO tras la administración de carbetocina, pudiera estar justificada por una mayor actividad de la carbetocina sobre el receptor.

Analizaremos a continuación la justificación de una mayor actividad de carbetocina con respecto de la oxitocina basándonos en la actividad del análogo carbetocina sobre los receptores. De esta manera, al igual que está demostrada su superioridad para la respuesta muscular contráctil del miometrio tras su unión a los receptores OT, puede estimular una respuesta vasoconstrictora mayor al unirse a los receptores V_1 y por tanto, provocando una mayor elevación compensatoria del NO.

Según distintos estudios farmacológicos tanto la carbetocina como sus metabolitos activos presentan una afinidad de unión por los receptores de oxitocina de la misma magnitud o superior que la propia molécula¹⁶. De igual manera, está descrita una afinidad por los receptores miometriales de vasopresina V_1 , por lo que es previsible que siendo esta molécula de similares características funcionales a la oxitocina pueda ejercer de igual modo un efecto vasoconstrictor endotelial¹⁹.

En los estudios que comparan la farmacocinética de la oxitocina frente a carbetocina se describe una respuesta más prolongada a la carbetocina. Con una misma afinidad por el receptor de membrana plasmática miometrial aislada, Atke y cols. demuestran una mayor vida media en el compartimento del receptor lo que puede justificar una mayor y más prolongada actividad contráctil in vivo⁸¹.

En la misma línea el mismo grupo de trabajo demuestra que la carbetocina tiene aumentada la estabilidad dentro del receptor lo que le confiere una actividad uterotónica más prolongada⁸².

Engstrom y cols. demostraron que la estabilidad dentro del receptor es mayor en el caso de la carbetocina y además que tiene una acción más prolongada¹⁹. Este hallazgo podría justificar que la respuesta vasoconstrictora sea mayor y por tanto, la respuesta se traduzca en una mayor síntesis de NO y por tanto una elevación mayor de sus niveles plasmáticos como muestran nuestros resultados.

5.2. MODIFICACIONES DE LOS NIVELES DE ENDOTELINA

La endotelina es una sustancia vasoactiva cuya propiedad principal es la capacidad para producir una contracción arterial lenta y sostenida. La cantidad de endotelina que encontramos en la circulación sanguínea es muy baja porque se trata de una sustancia que generalmente realiza su acción a nivel local, y se produce cerca de sus lugares de unión.

Existen diversos estímulos que producen la liberación de endotelina, los más importantes para analizar en relación con nuestro trabajo son la presión vascular y el estrés quirúrgico^{55,60}. Según nuestros resultados, observamos un descenso en las cifras

de endotelina de ambos grupos en las determinaciones realizadas en relación con la determinación basal.

En la primera medición, tras la administración de la anestesia epidural, pasamos desde 5,05 pg/mL hasta 4,62 pg/mL para el grupo de carbetocina y desde 5,07 pg/mL hasta 4,67 pg/mL para el grupo de tratamiento de oxitocina. Vemos que el descenso es similar en ambos grupos, sin que este descenso sea estadísticamente significativo y tampoco las diferencias entre los grupos.

La posible causa que pudiera justificar este descenso es que lo que describen algunos estudios según los cuales en relación con la gestación y el parto se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de la endotelina durante el parto con dolor y el estrés del momento del parto ^{60,65}.

Aunque las pacientes de nuestro estudio no han iniciado el trabajo de parto, ya que se trata en todos los casos de cesárea programada, puede haber una situación de estrés probablemente en relación con la cirugía, por tanto, con la analgesia es posible que produzca un descenso de la misma al disminuir el estrés.

Posteriormente en el análisis de endotelina que se produce en la tercera extracción, a los quince minutos de la administración de fármaco oxiótico, o lo que es lo mismo a los quince minutos del alumbramiento, se produce de nuevo un pequeño

descenso en los niveles plasmáticos de la endotelina. Pasamos de 4,62 pg/mL a 4,15 pg/mL en el grupo de carbetocina y de 4,67 pg/mL a 4,21 pg/mL en el grupo de oxitocina. Observamos de nuevo que este descenso es muy pequeño y ocurre de manera similar en ambos grupos. Ninguno de estos descensos es suficientemente importante como para alcanzar la significación estadística.

Este descenso progresivo de la endotelina en las dos determinaciones encontrado en nuestro análisis podría relacionarse con la acción de los fármacos oxitócicos sobre la musculatura lisa endotelial. En respuesta a la vasoconstricción producida por estos fármacos, la endotelina puede descender por una menor producción como un feed back negativo. Sin embargo, el descenso empieza a ocurrir cuando se inicia la analgesia epidural.

Es probable que las modificaciones puedan responder más a una adaptación a los cambios hemodinámicos que se producen durante la cesárea y al finalizar el parto, o incluso debido a los cambios hemodinámicos que produce la anestesia, dentro de la función reguladora de la endotelina del sistema cardio vascular ⁵⁵.

Por tanto, en el caso de la endotelina, no encontramos una explicación en relación al tratamiento oxitócico que pueda justificar los cambios determinados en la cantidad de endotelina circulante en plasma.

5.3. CAMBIOS HEMODINÁMICOS

Como parte del objetivo principal se monitorizaron los cambios en la tensión arterial sistólica y diastólica en los mismos momentos en los que se realizaron las extracciones de sangre; previo a la intervención quirúrgica (basal), en el momento de practicar la analgesia epidural (anestesia) y a los quince minutos de la administración del fármaco oxitócico.

Según nuestros resultados, las modificaciones de la tensión arterial fueron descensos tanto en la tensión arterial sistólica como diastólica. Este descenso se produce inicialmente en la determinación que se realiza con la anestesia y luego persiste en la determinación que se realiza a los 15 minutos de la administración de fármaco.

Para un mejor análisis de la justificación de estos hallazgos, lo analizaremos en dos apartados según la determinación, pues cada uno de los cambios puede estar justificado por un mecanismo de acción diferente.

I. Cambios hemodinámicos relacionados con la anestesia epidural

En primer lugar, se produce un descenso de la tensión arterial sistólica con respecto de la basal en la determinación que se realiza al administrar la analgesia epidural, desde 122, 8 mmHg hasta 110 mmHg para el grupo de carbetocina y desde 120,4 mmHg hasta 112,6 mmHg para el grupo de oxitocina. Este descenso es significativo para ambos grupos.

Por otra parte, se produce de igual manera un descenso estadísticamente significativo de la tensión arterial diastólica desde 76,7 mmHg hasta 65,6 mmHg en el grupo de carbetocina y desde 73,5 mmHg hasta 62,8 mmHg en el grupo de la oxitocina.

Este cambio hemodinámico de hipotensión refleja una situación de vasodilatación periférica, determinada en el momento en el que la anestesia espinal empieza a tener su efecto.

La anestesia espinal es la técnica anestésica de elección para el parto por cesárea electiva ya que es simple, de inicio rápido y que utilizando una dosis mínima de fármaco proporciona una excelente relajación muscular durante la cirugía. Además en relación al tema que nos ocupa, se ha demostrado que las pacientes que reciben anestesia general para la cesárea tiene una incidencia hasta ocho veces mayor de hemorragia posparto que aquellas que son tratadas con anestesia epidural⁸³.

Pero para que este efecto sea adecuado durante la cesárea, es necesario producir un bloqueo hasta el nivel T4. Como consecuencia, es casi inevitable producir un bloqueo simpático que disminuye el retorno venoso al corazón que exacerbado por una compresión por parte del útero de la vena cava produce hipotensión y disminución de gasto cardíaco.

De hecho, por este motivo, la hipotensión materna es la complicación más frecuente de la anestesia espinal con una incidencia aproximada del 100%⁷¹.

Actualmente se utilizan diversas estrategias para la prevención de la hipotensión como: asegurar posición materna con el útero alejado de la cava, infusión de volumen o administración de efedrina para producir una vasoconstricción de la circulación periférica y aumentar la frecuencia cardíaca⁷¹.

De hecho, en nuestro estudio se tuvieron en cuenta estas medidas para la prevención de la hipotensión de la anestesia espinal. Las medidas físicas posturales así como la administración de volumen intravenoso se utilizaron en todas las pacientes ya que forma parte del protocolo de cesárea programada en nuestro centro. Sin embargo, se administró efedrina solo a un grupo de pacientes. En el grupo de carbetocina se administró solamente efedrina para el control de la hipotensión a 28% de las pacientes y en el grupo de oxitocina al 36%. Por otra parte, a un 20% de las pacientes del grupo de carbetocina y a un 32% del grupo de oxitocina se les administró efedrina en combinación con atropina. La dosis media de efedrina administrada a cada grupo fue de 10 mg para carbetocina y 12 mg para el grupo de oxitocina, y de 0,6 mg de atropina en ambos grupos.

A la hora de evaluar las respuesta hemodinámica de los grupos de estudio ante la anestesia espinal por su posible influencia en la respuesta vascular del fármaco oxiótico, es importante la evaluación de estas diferencias de medicación entre ambos grupos, sin embargo, no fueron significativas y fueron variaciones homogéneas entre

ambas. De esta forma, las respuestas observadas en los marcadores de función endotelial durante la segunda determinación son similares entre los grupos y pueden responder meramente a la administración de la anestesia.

Efectivamente, encontramos un ligero descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica representando la vasodilatación periférica que ocurre vinculada a esta técnica, a pesar de las medidas preventivas aplicadas.

Si vemos paralelamente que ha ocurrido con los niveles de NO en plasma en el momento de esta leve hipotensión tras la administración de la anestesia espinal observamos que esta primera determinación del NO existe una disminución de sus niveles. Observamos que para el grupo de carbetocina desciende desde 18 $\mu\text{mol/L}$ hasta 14 $\mu\text{mol/L}$ y en el de oxitocina desde 16 $\mu\text{mol/L}$ hasta 13 $\mu\text{mol/L}$.

Parece lógico pensar que este descenso del NO se debe a esta vasodilatación periférica producida por los fármacos anestésicos, para compensar la misma se inhibe su producción y disminuyen sus niveles.

Otra posible justificación de este descenso del NO observado sería que los metabolitos del NO son aclarados por los riñones y este aclaramiento está influido por el flujo renal y la tasa de filtración glomerular. La anestesia epidural o raquídea puede aumentar el flujo renal y la tasa de filtración glomerular, esto puede implicar un descenso de los metabolitos de NO en suero, lo que es contrario a las conclusiones de

los estudios descritos previamente. Sin embargo, el estudio de Suleiman⁸⁴ confirma que el la anestesia epidural no afecta la perfusión renal en pacientes sanos, lo que sugiere que la concentración de los metabolitos del NO no se afectan por la anestesia epidural-espinal. Además la anestesia combinada utilizada en obstetricia es localizada y en bajas dosis, por lo que se piensa que realmente no afecta de forma directa la producción de NO o a su metabolismo.

II. Cambios hemodinámicos relacionados con el tratamiento oxitócico

El segundo cambio hemodinámico que se produce está determinado a los quince minutos de la administración del fármaco oxitócico. Observamos que se produce un descenso tanto en las tensiones arteriales sistólicas como diastólicas. En el grupo de carbetocina, la tensión arterial sistólica desciende desde la situación basal 122,8 mmHg hasta 110 mmHg, descenso que es significativo estadísticamente. En el grupo de oxitocina, este descenso es menor, desde 120,4 mmHg hasta 116 mm Hg y no es significativo estadísticamente. Al analizar el descenso que se produce en la tensión arterial diastólica vemos que desciende significativamente para los dos grupos de tratamiento, para carbetocina desde 76,7 mmHg hasta 58,8 mmHg y para oxitocina desde 73,5 mmHg hasta 60,4 mmHg.

Por tanto, aunque en ambos grupos el fármaco oxitócico pueda estar condicionando un cambio hemodinámico, vemos que éste es más acentuado para el grupo de carbetocina, como hemos señalado antes, por su posible mayor actividad sobre el receptor.

Recordemos que junto con este descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica se produce un aumento del NO para ambos grupos, aunque mayor para el grupo de carbetocina.

Con respecto a los cambios hemodinámicos que producen los oxióticos encontramos numerosos estudios en la literatura en los que básicamente podemos encontrar la justificación a nuestros resultados.

Por una parte, los receptores de oxitocina de las células endoteliales producen vasodilatación mediante la estimulación de la producción de NO. Este mecanismo incluye la activación de la protein kinasa C y la activación de la NO sintasa mediante Ca^{2+} . La liberación de NO actúa en las células musculares lisas de los vasos adyacentes donde produce una relajación vía guanilato ciclasa²⁴. Este mecanismo podría justificar un descenso de las tensiones arteriales que reflejan la vasodilatación periférica.

Esta teoría podría también justificar los hallazgos del estudio realizado por Langesaeter⁸⁵ donde se comprobó que existen cambios hemodinámicos relacionados con la administración de tratamiento con oxitocina en bolo intravenoso. Observó que existe un descenso de la resistencia vascular periférica así como de la frecuencia cardíaca. También observó un descenso de hasta un 31% de los valores de la tensión arterial sistólica a los 60 segundos tras un bolo de 5 UI de oxitocina intravenoso.

Un estudio similar es el realizado por el Rosseland⁸⁶ del mismo grupo en el que se monitoriza la presión arterial de maneja continua. Observan un descenso medio de 28 mmHg tras oxitocina y de 26mm Hg tras carbetocina, con una modificación máxima a

los 80 segundos tras el fármaco. Las diferencias fueron menores a partir de los dos minutos y medio posteriores a la administración del fármaco, aunque en el caso de carbetocina las diferencias se mantuvieron mayores con respecto al placebo. Las diferentes disminuyeron aún más a los cinco minutos y fueron indetectables a la hora de la administración del fármaco.

Sin embargo, es controvertido que exista solamente una acción vasodilatadora por parte de la oxitocina. Parece que la sensibilidad de dichos receptores varía según la localización de los vasos sanguíneos, siendo la respuesta vasodilatación o vasoconstricción según de que arteria se trate, por una distinta selectividad de los mismos a vasopresina u oxitocina²⁴. Es posible que dicha variación de la respuesta se deba al subtipo de receptor de oxitocina/vasopresina.

Por tanto, mientras a nivel local uterino los oxitócicos están produciendo una vasoconstricción de la arteria uterina y de la microvasculatura miometrial, demostrado en el apartado anterior, a nivel periférico están produciendo una vasodilatación periférica demostrada mediante los descensos de las tensiones arteriales sistólica y diastólica. Estos resultados son acordes con la bibliografía existente.

Al igual que con la oxitocina, los cambios vasculares observados tras el tratamiento con carbetocina como el descenso de la tensión arterial sistólica y diastólica son similares a los descritos previamente para la oxitocina⁸⁷.

Según nuestra serie, las diferencias en los cambios hemodinámicos en los dos grupos de tratamiento fueron homogéneos, aunque completamente significativos para el grupo de carbetocina.

Según Moertl y cols⁸⁸. compararon los cambios hemodinámicos que se produjeron en dos grupos de tratamiento con oxitocina y carbetocina. Encontraron que los efectos hemodinámicos fueron estadísticamente indistinguibles para ambas drogas con un efecto máximo a los 40 segundos: un aumento de la frecuencia cardíaca de 17.98 ± 2.53 l.p.m. para oxitocina y 14.20 ± 2.45 l.p.m. para carbetocina. La tensión arterial sistólica descendió unos 26.80 ± 2.82 mmHg para oxitocina versus 22.98 ± 2.75 mmHg para carbetocina. Este estudio, al igual que el nuestro, concluye que los dos fármacos oxitócicos tiene efectos hemodinámicos comparables con un perfil de seguridad aceptable para su uso profiláctico. Las diferencias que pueda haber en la recuperación de dichos cambios hemodinámicos entre ambos grupos, se debe a que la carbetocina tiene una mayor vida media comparada con la oxitocina.

Podríamos concluir que, el mecanismo hemodinámico por el cual los oxitócicos reducen la hemorragia posparto son mediante la contracción uterina, la vasoconstricción de la arteria uterina y arterias locales y mediante la vasodilatación periférica con descenso de la tensión arterial⁸⁹.

5.4. ASPECTOS CLÍNICOS DE LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSPARTO

La administración de fármacos uterotónicos para la prevención de la HPP es un indicación claramente establecida¹⁴. Para ello disponemos de distintos fármacos, pero los que están recomendados son los fármacos oxitócicos.

Los fármacos oxitócicos disponibles en la actualidad son la oxitocina y carbetocina.

Diversos estudios han demostrado diferencias entre los dos fármacos oxitócicos disponibles en cuanto al control de la hemorragia postparto.

Como objetivo secundario, hemos analizado las diferencias entre los dos grupos de tratamiento en lo que respecta al control de la hemorragia postparto y a su aplicación clínica.

En este apartado, analizamos las consecuencias clínicas de lo demostrado previamente a nivel molecular y vascular, donde se confirma el papel preventivo de los fármacos oxitócicos por su control sobre la contractilidad uterina pero también sobre su papel en el control de la hemorragia mediante la vasoconstricción de la vascularización uterina local.

En el resultado del objetivo principal hemos visto un aumento de la cantidad de NO plasmático a los quince minutos de la administración del fármaco oxitócico, y éste aumento es de manera significativa en el grupo tratado con carbetocina.

Esta mayor respuesta a nivel de marcador de función endotelial tiene una consecuencia clínica dado que en algunos aspecto veremos como este aumento del NO se traduce en una mayor contracción uterina y por tanto en un mayor control de la hemorragia posparto, superior según el aspecto estudio para el fármaco carbetocina.

Según algunos autores, el NO es el responsable del mantenimiento de la quiescencia del miometrio durante la gestación⁴⁸. De tal manera que se encuentra sobre elevado de sus niveles basales para el mantenimiento del reposo hasta el término. Esta teoría nos podría hacer pensar en un posible papel miorrelajante del NO sobre el músculo liso uterino. Sin embargo, según nuestros resultados una elevación del NO tras la administración del fármaco no se relaciona con una mayor atonía uterina. Por el contrario, en el grupo tratado con carbetocina donde la elevación del NO es mayor, se produce una mayor respuesta en la contracción uterina y en el mantenimiento de la misma.

El motivo por el que ocurre este hecho puede estar justificado por el estudio realizado por Okawa y cols.⁹⁰ en el que se demuestra que el NO inhibe las contracciones de los tejidos uterinos durante la mitad del embarazo pero no al final, de hecho se produce una disminución del efecto inhibitorio del NO al final del embarazo que pudiera estar relacionado con el inicio del parto. Además demuestra que la sensibilidad que tiene la musculatura uterina al NO es mucho menor que la de los receptores de

músculo liso vascular. Por tanto, la elevación del NO observada en nuestro estudio no es más que la consecuencia de una regulación a la vasoconstricción que producen los oxitócicos sin tener ninguna manifestación clínica, ni a efecto vascular de grandes vasos ni efecto sobre el músculo liso uterino.

5.4.1. Evaluación de la pérdida hemática.

A) Parámetros de pérdida hemática.

Para la evaluación de la pérdida hemática hemos utilizado únicamente parámetros analíticos del hemograma. Otros autores cuando han realizado comparaciones entre dos grupos diferentes de tratamiento oxitócico han cuantificado la pérdida hemática mediante el peso de las compresas utilizadas así como de la cantidad de sangre acumulada en el reservorio del aspirador tras la extracción fetal y durante el puerperio.

Según estos parámetros encontramos trabajos muy interesantes como el de Boucher¹⁸, en el que comparan la pérdida hemática en 57 pacientes divididas en dos grupos de tratamiento con carbetocina y oxitocina en infusión continua. Encontraron que un 79% de las pacientes del grupo de carbetocina tuvieron una pérdida hemática durante la cirugía menor de 200 ml comparado con un 53% del grupo de oxitocina ($p=0.04$).

A diferencia de estos trabajos, en nuestro análisis preferimos basarnos en datos más objetivos y sencillos de analizar como es con la variación de los valores de hemoglobina y hematocrito.

Según nuestros resultados observamos que existe un descenso similar en los valores de hemoglobina y hematocrito en ambos grupos de tratamiento, sin encontrar diferencias significativas entre ambos. Sin embargo, al evaluar el descenso medio de la hemoglobina y del hematocrito encontramos un menor descenso medio de la hemoglobina en el grupo de carbetocina (descenso de 1.06 vs 1.91) y estos resultados se acercan a la significación estadística ($p=0,07$).

Existe un estudio con resultados similares a los obtenidos en nuestra muestra, el realizado por Nirmala y cols.⁹¹ En este estudio se compara carbetocina con sintometrina (fármaco que combina oxitocina con ergometrina, no comercializado en España) tras el parto vaginal. Cuando comparan los niveles previos al parto y los posteriores no encuentran diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, de manera similar a lo que ocurre en nuestra serie, encuentran que existe un descenso mayor en el grupo de sintometrina con una diferencia de 0.2 g/dl al compararlo con el grupo de carbetocina. Según nuestros resultados, esta diferencia en el descenso de la hemoglobina es incluso superior, de 0,85 g/dl, pero no alcanzamos la significación probablemente por el pequeño tamaño muestral. Otros autores también como Ngan⁹³ encontraron un descenso significativamente ($p=0.03$) mayor en el hematocrito en el grupo que combinaba tratamientos uterotónicos frente a carbetocina.

Además del descenso de los niveles de hemoglobina y hematocrito, evaluamos la pérdida hemática mediante la cuantificación de los loquios. Según nuestros resultados encontramos loquios aumentados en un 24% de las pacientes tratadas con oxitocina mientras que en el grupo de carbetocina tan solo los tuvieron aumentados un 4% de las pacientes. Danserau¹⁵ describe en su serie de más de 600 pacientes que los loquios fueron normales entre un 93% y un 100% de las pacientes sin diferencias entre grupos de tratamiento oxitócico diferente. Para otros autores tampoco hubo diferencias el aspecto y cantidad de los loquitos al comparar dos grupos de tratamiento¹⁸.

B) Necesidad de hierro intravenoso y transfusión sanguínea

Uno de los resultados más interesantes de nuestro trabajo fue el obtenido tras estudiar la necesidad de tratamiento con hierro intravenoso durante el puerperio. Actualmente, se ha disminuido mucho la necesidad de transfusiones sanguíneas tras la cesárea debido a este tratamiento, ya que permite una buena recuperación del hemograma en pocos días sin necesidad de utilizar hemoderivados. Sin embargo, este tratamiento supone un coste adicional en la evaluación del gasto del tratamiento global del paciente. En nuestro planteamiento inicial al incluir esta variable en el estudio, consideramos que la necesidad de hierro intravenoso durante el puerperio puede ser un reflejo de la pérdida hemática ocurrida durante el parto o cesárea.

El criterio para la indicación del hierro intravenoso fue clínico siguiendo el protocolo habitual de nuestro centro según el cual se evalúa el resultado de la hemoglobina realizada a las 24-48 horas tras la cesárea junto con la sintomatología de la

paciente. La indicación se hace con hemoglobinas entre 7.4 y 9.5-10 g/dl. De esta forma, en nuestra muestra encontramos un rango de hemoglobina en las pacientes que fueron tratadas con hierro intravenoso que oscila entre 7.4 y 9.1 g/dl y la indicación se basó en la clínica asociada a estos valores.

Según nuestros resultados observamos que en el grupo de oxitocina hasta un 40% de las pacientes necesitan tratamiento con hierro intravenoso frente a tan sólo un 8% de las pacientes del grupo de carbetocina ($p=0,018$). Este dato se correlaciona con los resultados referentes a la pérdida hemática según los cuales el grupo de oxitocina tuvo mayor descenso medio de hemoglobina y hematocrito. Según nuestro conocimiento, esta es la primera serie que estudia esta variable ya que no hemos encontrado en la bibliografía ningún trabajo que evalúe la necesidad de tratamiento intravenoso con hierro según diferentes tratamientos oxitócicos.

En nuestra serie también se registró la necesidad de transfusión sanguínea en ambos grupos, pero este dato no se pudo analizar porque tan solo una paciente de la muestra, del grupo de oxitocina, precisó transfusión sanguínea.

Este resultado es similar al encontrado por Nirmala y cols⁹¹, que en una serie de 120 pacientes que compara sintometrina y carbetocina, solamente una paciente requirió transfusión en el grupo de sintometrina.

Otras series también describen unas incidencias bajas de transfusión sanguínea como Leung⁹² que describe entre un 3.3% y un 1.3% según el grupo en una muestra total de 329 pacientes.

5.4.2. Incidencia de la hemorragia posparto

La incidencia de hemorragia posparto fue diferente en los dos grupos de estudio, sin embargo, probablemente debido al pequeño tamaño muestral estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (12,5% en el grupo de oxitocina versus 8,3% en el grupo de carbetocina). Otros autores encontraron también que la incidencia de HPP fue menor en el grupo de tratamiento con carbetocina cuando se compara con otros tratamientos uterotónicos. Nirmala⁹¹ describe en una muestra de 120 pacientes una incidencia de HPP del 5% en el grupo tratado con carbetocina versus 10% en el grupo tratado con sintometrina.

Incidenias similares fueron descritas por Boucher⁹⁴, en una muestra de 160 pacientes tratadas con carbetocina y oxitocina encontraron incidencias de 15.6% y 16.4% respectivamente.

Otras publicaciones como la de Ngan⁹³ describe unas incidencias de HPP (pérdida hemática estimada superior a 500 ml) con valores un poco superiores, de 21.4% en el grupo de carbetocina frente a una incidencia de 43.5% en el grupo de comparación que fue tratado con una combinación de oxitocina (5UI) con 0,2 mg de ergometrina.

En otras series en las que se comparó la incidencia de HPP entre diferentes tratamientos con fármacos uterotónicos como profilaxis no encontraron diferencias entre ambos grupos⁹².

Factores de riesgo de HPP

Son pocos los estudios que recogen en sus datos la frecuencia y distribución de los factores de riesgo de HPP cuando realizan estudios comparativos entre tratamientos oxitócicos para la prevención de la HPP tanto en la cesárea como en el parto vaginal.

Según nuestra serie, el factor de riesgo para HPP más frecuente fue el de gestación gemelar (20%) seguido de la presencia de cesárea anterior (20-16%). A parte de estos factores propios de la indicación de la cesárea programada, el factor de riesgo más frecuente fue el de macrosomía, con una incidencia entre 8% y 4%.

En el subanálisis que se realizó posteriormente se pudo demostrar que cuando existe un factor de riesgo para HPP ésta se produce en un 60% de las pacientes.

Encontramos en la literatura el trabajo realizado por Boucher⁹⁴ que compara carbetocina con oxitocina tras parto vaginal, que el factor de riesgo para HPP más importante fue la inducción del parto y la estimulación del parto con oxitocina. Pero a parte de estos factores de riesgo propios del parto vaginal, el factor de riesgo más frecuente en su población de estudio fue la macrosomía o la sobredistensión uterina con una frecuencia del 14.5-13%.

Otras series como Borruto⁹⁶ incluyen en su estudio 104 pacientes con cesárea tratadas o bien con carbetocina o con oxitocina en infusión. El factor de riesgo encontrado más frecuentemente en su serie fue la co-existencia de hipertensión, la anemia crónica y el bajo nivel socio-económico. Estas variables que no fueron incluidas

en nuestro estudio, la principal causa porque la hipertensión fue un criterio de exclusión. Siguiendo en frecuencia encontraron el factor de riesgo de historia previa de HPP (11.5%) y cesárea anterior (9.6%).

El siguiente factor de riesgo en frecuencia fue la gestación gemelar, sin embargo, no encontramos una mayor incidencia de HPP en las pacientes con este factor de riesgo presente.

A diferencia de nuestros resultados, el estudio realizado en Los Países Bajos con más mil pacientes tratadas con carbetocina o con diferentes regímenes de oxitocina, describe que la gestación gemelar fue un factor independiente y con impacto en la incidencia de HPP y en la necesidad de tratamientos adicionales para el control de la hemorragia⁹⁵.

5.4.3. Eficacia de los tratamientos

A) Tiempo de respuesta al fármaco

Uno de los parámetros clínicos más utilizados en nuestra práctica diaria para evaluar la eficacia de los fármacos oxitócicos es el tiempo de respuesta al fármaco. Cuando se alcanza una adecuada contracción uterina en poco tiempo tras la extracción fetal nos proporciona gran seguridad en el manejo de la cirugía.

La mayoría de las pacientes de ambos grupos de nuestra serie (88% carbetocina y 80% oxitocina) obtuvo una respuesta rápida con una adecuada contracción uterina valorada subjetivamente por el cirujano en menos de 5 minutos.

Borruto⁹⁶ describe que a los tres minutos de la administración del bolo de carbetocina observa una contracción tetánica del útero que dura hasta 5 minutos.

En la serie descrita por Nirmala⁹¹, aunque haga referencia a la contracción uterina tras el parto vaginal, describen un aumento del tono uterino rápido en ambos grupos de tratamiento (carbetocina y sintometrina), alcanzando una altura uterina aproximada similar a un útero gestante de 20 semanas en cinco minutos.

B) Mantenimiento del tono uterino

A pesar de obtener un primer aumento del tono uterino de forma rápida en ambos grupos como veíamos en el apartado anterior, solo algunas pacientes lo mantuvieron a los cinco minutos. Encontramos diferencias entre las pacientes tratadas con carbetocina que mantuvieron el tono a los 5 minutos un 80% versus un 60% de las pacientes del grupo de oxitocina. Sin embargo, al cierre la mayoría de las pacientes mantuvo un tono uterino adecuado (92-96%).

Danserau¹⁵ no encontró diferencias en el tono uterino ya que en ambos grupos de tratamiento se mantuvo el tono de manera adecuada al finalizar la intervención y posteriormente en el puerperio inmediato.

C) Involución uterina

La evaluación de la altura uterina con respecto al nivel umbilical durante el puerperio inmediato es una buena prueba clínica de la eficacia de los fármacos oxitócicos en el tono uterino.

En nuestro estudio analizamos esta variable en distintos momentos del puerperio desde la finalización de la cesárea. En cada uno de esos análisis, encontramos que existe siempre un mayor porcentaje de pacientes del grupo de carbetocina con una altura uterina muy por debajo del ombligo, más o menos 2 traveses de dedo por debajo (denominada altura -2). Sin embargo, el escaso tamaño muestral no permite encontrar diferencias significativas.

Por tanto, se realiza un segundo análisis agrupando las frecuencias con que se describe una altura uterina por debajo del ombligo independientemente del momento en el que se anotó. Entonces encontramos que la altura uterina de dos centímetros por debajo del ombligo o -2 se registró en las cinco mediciones en el 32% de las pacientes del grupo de carbetocina frente al 12% del grupo de oxitocina. En este segundo análisis sí que se encontraron diferencias estadísticas con $p=0.017$. Por tanto, parece ser que la carbetocina provoca una contracción uterina mantenida y una involución uterina mayor que la oxitocina.

Otras series describen así mismo, diferencias en cuanto a la involución uterina según el fármaco uterotónico utilizado.

Borruto y cols.⁹⁶ describen diferencias en la altura uterina en su estudio comparativo de 104 pacientes tratadas con 100 microgramos de carbetocina y con 10 UI de oxitocina en infusión continua. Observaron que el fondo uterino estaba en un nivel por debajo del ombligo en más pacientes tratadas con carbetocina a las 0,2,6 y 24 horas de la cesárea ($p<0,05$).

En el trabajo realizado por Boucher¹⁸, encontraron diferencias significativas en la posición del fondo uterino a los 60 minutos de la intervención. Describen que en ese momento, la altura uterina se encontraba por debajo del ombligo en 16 de 25 pacientes tratadas con carbetocina y en 9 de 23 pacientes tratadas con oxitocina. Este autor realiza una descripción de la altura uterina en ambos grupos de tratamiento en distintos momentos de las primera 24 horas de puerperio y encuentra que en todos los puntos del análisis el porcentaje de pacientes que tuvieron la altura uterina por debajo del ombligo fue superior en el grupo de carbetocina (entre un 21% y un 28.5%).

Otros autores no encontraron diferencia en la altura uterina cuando compararon carbetocina con otros grupos de tratamiento. Por ejemplo Danserau¹⁵, describe que entre el 78% y el 84% de las pacientes de su serie mantuvieron el fondo uterino por debajo del nivel umbilical.

D) Necesidad de tratamiento adicional.

La necesidad de tratamiento adicional es una medida clínica que nos permite evaluar la eficacia del tratamiento oxitócico. En los diversos estudios que comparan los

diferentes fármacos uterotónicos para la prevención de la hemorragia esta variable forma parte en muchos de ellos como uno de los objetivos principales.

Según nuestros resultados, en toda la población fracasó el tratamiento preventivo en un 26% de las pacientes. En el grupo de carbetocina fue necesario la utilización de tratamiento adicional en un 20% de las pacientes frente a un 32% del grupo de oxitocina. A pesar de estas diferencias, no se alcanzó una diferencia significativa.

Vemos en la literatura, estudios con grupos de tratamiento comparados similares, pero al tener tamaños muestrales superiores las diferencias encontradas, también a favor del grupo de carbetocina, si fueron significativas.

Borruto y cols⁹⁶. en la comparación de los dos grupos de tratamiento carbetocina y oxitocina con un total de 104 pacientes, encontraron que en el grupo de carbetocina el 38.4% de las pacientes requirieron al menos un masaje uterino adicional versus un 57.7% de las pacientes del grupo de oxitocina ($p < 0,01$). Además, en este estudio, la necesidad de una intervención uterotónica adicional fue necesaria en 3.8% de las pacientes del grupo de carbetocina versus un 9.6% de las pacientes del grupo de oxitocina ($p < 0,01$). La OR del fallo de tratamiento que requirió una intervención oxitócica fue 1.83 (95% IC 0.9-2.6) superior para el grupo de oxitocina en comparación con el de carbetocina.

De manera similar Danserau y cols¹⁵. realizan un estudio comparativo en 635 pacientes con dos grupos de tratamiento con carbetocina y oxitocina en infusión continua durante 8 horas con el objetivo principal de evaluar la necesidad de tratamiento

adicional uterotónico. Encontraron que un 4.7% de las pacientes del grupo de carbetocina requirieron tratamiento uterotónicos adicional frente a un 10.1% del grupo de oxitocina. La odds ratio de intervención adicional fue de 2.03 veces superior en el grupo de oxitocina ($p < 0.05$, 95% IC 1.1-2.8).

En este estudio, la media de la dosis adicional necesaria de oxitocina cuando un hubo buena respuesta a la dosis inicial de carbetocina o de oxitocina fue similar en ambos grupos, con un rango entre 5 UI y 120 UI.

Otra serie extensa es la publicada por Attilakos y cols⁹⁷ en la que comparan el uso de carbetocina con dosis de 5 UI de oxitocina tras la cesárea en una muestra de 377 pacientes, describen que más de un tercio de las pacientes del estudio requirieron tratamiento oxitócico adicional, 33.5% del grupo de carbetocina versus 45.5% del grupo de oxitocina (RR 0.74, 95% CI 0.57-0.95, $p = 0.023$). La mayoría de estas pacientes requirieron dosis de hasta 40 UI.

Según nuestros resultados, la dosis necesaria para el control de la contracción uterina fue de 10 UI y esta medida fue utilizada de forma similar en ambos grupos.

Sin embargo, al igual que el trabajo descrito de Borruto⁹⁶, en nuestra serie existieron diferencias en cuanto al masaje uterino ya que este fue necesario hasta en un 36% de las pacientes del grupo de oxitocina frente a un 16% de las pacientes de carbetocina con una $p = 0.04$. De manera similar, Boucher en su trabajo realizado en 2004⁹⁴ en el que compara el uso de tratamiento con oxitocina versus carbetocina en el parto vaginal, describe diferencias entre ambos grupos en cuanto a la necesidad de

masaje uterino con una incidencia mucho menor para el grupo de carbetocina, 43.2% que el 62.3% de las pacientes del grupo de oxitocina que precisaron masaje uterino.

Otros autores como Danserau¹⁵, al referirse a la necesidad de masaje uterino encuentran incidencias mucho más bajas que las nuestras y las descritas previamente por otros autores, de 2.8% en el grupo de carbetocina y de 7.5% en el grupo de oxitocina.

Existe un trabajo multicéntrico publicado recientemente que incluye más de 1500 pacientes tratadas con carbetocina versus diferentes dosis de oxitocina⁹⁵. Su objetivo principal fue la determinación de la necesidad de tratamiento adicional. En este estudio encuentran que la proporción de paciente que necesitan tratamiento adicional en el grupo de carbetocina fue de 3.1% y de 7.2% en todos los grupos de oxitocina combinados. El riesgo relativo descrito para tratamiento adicional uterotónico después de carbetocina versus oxitocina fue de 0.41 (IC 95% 0.19-0.85).

A diferencia de nuestros resultados y los descritos por otros autores, llama la atención la baja proporción de pacientes que precisa de tratamiento uterotónico adicional, ya que esto ocurre en ambos grupos en menos del 10% de las pacientes.

Consideramos importante destacar la existencia de una revisión de la Cochrane del año 2007⁹⁸ y posteriormente una actualización de la misma en el año 2012⁹⁹, en la que incluyen de cuatro estudios con un total de 1037 pacientes en los que se compara carbetocina y otros agentes uterotónicos para la prevención de la HPP. En esta revisión, a pesar de que no encontraron diferencias entre los grupos de comparación en cuanto a

la incidencia de HPP, concluyen que el uso de carbetocina comparado con oxitocina, se asocia a una menor necesidad de tratamiento uterotónico adicional en el parto por cesárea pero no en el parto vaginal. Además concluye que la carbetocina se asocia con una menor necesidad de masaje uterino tanto en el parto vaginal como en la cesárea.

Estos datos son confirmados en la revisión posterior del año 2012, en la que amplían la muestra e incluyen un total de 11 estudios (2635 pacientes). El uso de carbetocina resultó en una reducción estadísticamente significativa de la necesidad de tratamiento uterotónico adicional con una Odds ratio de 0.62 (IC 95% 0.44-0.88) en cuatro estudios con un total de 1173 pacientes.

5.5. EFECTOS ADVERSOS

A lo largo de los últimos años se han descrito ampliamente los efectos adversos de los fármacos uterotónicos. Parece claro, según las series, que la sintometrina, derivado ergotamínico combinado con oxitocina, se asocia a mayores efectos adversos que la oxitocina y carbetocina. Lo que es más discutido, es si existen diferencias en cuanto a la tolerancia y efectos secundarios entre carbetocina y oxitocina.

En nuestro estudio, ambos fármacos presentan un perfil de seguridad similar ya que los efectos adversos observados tras el tratamiento con oxitocina y carbetocina fueron similares en ambos grupos en cuanto a frecuencia y naturaleza de los mismos.

El posible que se describa en la literatura síntomas de dolor abdominal en hipogastrio como de contracciones uterina, pero cuando la paciente refiere estos

síntomas, el clínico puede considerar que un signo de que la droga está siendo efectiva en su acción sobre el tono muscular uterino y que el objetivo del tratamiento se ha alcanzado.

El dolor abdominal en nuestro estudio fue uno de los efectos secundarios más frecuentemente descritos con una incidencia muy superior en el grupo de oxitocina. Este síntoma se fue descrito por el 57% de las pacientes tratadas con oxitocina y tan sólo en el 4% de las pacientes tratadas con carbetocina ($p=0,001$).

De los síntomas digestivos más relacionados con los fármacos uterotónicos, náuseas y vómitos, encontramos también que fueron más frecuentes en el grupo de oxitocina. De hecho, en nuestra muestra ninguna de las paciente tuvo náuseas frente al 32% de las pacientes tratadas con oxitocina ($p=0,04$).

Borruto en su serie de 104 pacientes describe en ambos grupos de tratamiento descenso de la tensión arterial, náuseas y vómitos. Carbetocina produjo molestias en hipogastrio en un 40% de las pacientes y dolor abdominal importante en 1,9%⁹⁶.

Otro efecto adverso descrito en la literatura que también fue recogido en nuestra población de estudio fue el enrojecimiento facial. Este síntoma fue más frecuente en el grupo tratado con carbetocina con una incidencia del 12% frente a tan solo un 4% del grupo de oxitocina. Sweeney¹⁶ describe tras la administración intramuscular de dosis de 0,4 mg que el efecto secundario más frecuente fue calor facial que ocurrió en menos de cinco minutos tras la administración de la carbetocina y se acompañaba de enrojecimiento facial. Otros síntomas incluyeron dolor de cabeza a nivel frontal y sabor metálico que disminuyeron a los diez minutos de la administración del fármaco.

En el apartado de cambios hemodinámicos hemos descrito las modificaciones en la tensión arterial. Diversos estudios describen la hipotensión como un efecto adverso.

En nuestro estudio, aparte de monitorizar la tensión arterial, añadimos este efecto adverso para describir aquellas pacientes que presentaran este síntoma de manera más prolongada independientemente de los cambios relacionados con la medición puntual parte del objetivo principal. Sin embargo, a diferencia de otras series que describen este efecto secundario de manera más frecuente, en nuestra muestra fue escasamente descrito. De hecho, solamente se describe en una paciente (4%, grupo de oxitocina).

Los estudios más interesantes que recogen los efectos secundarios a nivel cardiovascular fueron aquellos realizados por grupos de anestesia en los que en su mayoría concluyen que ambos tratamiento presentan un perfil similar de efectos secundarios^{85,88}.

Entre estos grupos, encontramos una serie reciente que describe una incidencia de 55% de hipotensión arterial asociada a la administración de carbetocina a distintas dosis (rango 80-120 µg), y que la frecuencia de este evento fue independiente de la dosis¹⁰⁰.

Por otro lado, existe una revisión muy interesante que describe la seguridad de carbetocina en pacientes con preeclampsia. Como se ha descrito previamente, esta patología es una de las contraindicaciones para el uso de la carbetocina dada la limitada

experiencia que existe con este fármaco en este ámbito. Reyes y cols. realizan un estudio en el que randomizan a 60 pacientes con preclampsia severa para recibir oxitocina o carbetocina para la prevención de HPP dado su elevado riesgo de padecerla. Según sus resultados ambos tratamientos fueron eficaces en la prevención de hemorragia y la carbetocina no se asoció a un aumento de incidencia de hipotensión u oliguria¹⁰¹.

En la revisión de la Cochrane actualizada de 2012⁹⁹, compara tratamiento con carbetocina frente a otros uterotónicos. Concluye que al analizar los efectos secundarios de dichos fármacos, que el riesgo de efectos secundarios como náuseas y vómitos fue significativamente menor en el grupo de carbetocina. Tras el análisis en 1030 pacientes encontraron un riesgo relativo de náusea de 0.24 (IC 95% 0.15-0.40) y de vómitos de 0.21 (IC 95% 0.11-0.39). La incidencia de hipertensión postparto fue significativamente menor en las pacientes que recibieron carbetocina comparada con aquellas que recibieron sintometrina.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- 1) Los fármacos oxitócicos ejercen su actividad preventiva de la hemorragia no solamente a través de su unión a los receptores de oxitocina del miometrio y produciendo contracción uterina, si no también a través de su acción vascular. Mediante su unión a los receptores de vasopresina producen una acción vasoconstrictora tanto a nivel de la arteria uterina como posiblemente a nivel de la microvasculatura endotelial miometrial, demostrada con las variaciones del óxido nítrico.
- 2) La carbetocina tiene un efecto vasoconstrictor superior a la oxitocina con una respuesta mayor del marcador de función endotelial óxido nítrico.
- 3) El tratamiento preventivo de la hemorragia posparto con carbetocina tiene resultados similares a los de la oxitocina.
- 4) El tratamiento con carbetocina produce un menor descenso de la hemoglobina y del hematocrito con una menor necesidad de tratamiento con hierro intravenoso durante el puerperio.
- 5) El tratamiento con carbetocina parece que produce además de una mayor respuesta constrictora endotelial una mayor respuesta constrictora miometrial con la consiguiente mayor involución uterina.
- 6) El tratamiento con carbetocina parece que puede reducir la necesidad de medidas adicionales para el control de la hemorragia posparto como el masaje uterino.

7. RESUMEN

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DE LOS FÁRMACOS OXITÓCICOS EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA POSPARTO. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ENDOTELINA Y ÓXIDO NÍTRICO.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia posparto (HPP) es considerada como causa aislada más importante de mortalidad materna a nivel mundial. El sangrado excesivo tras el parto puede ocurrir hasta en un 19,8% de los casos provocando una morbi-mortalidad importante.

La causa más frecuente de HPP es la atonía uterina. Por tanto, en el manejo del parto debemos prevenir dicha situación con diferentes maniobras obstétricas de prevención, entre las que se incluyen los fármacos oxitócicos que actúan aumentando la contractilidad uterina.

Conocemos muy bien el mecanismo de acción que ejerce la oxitocina sobre los receptores de oxitocina (OT) de la fibra muscular lisa uterina, que se traduce básicamente en un incremento de las contracciones rítmicas y del tono miométrial. Sin embargo, los receptores OT no sólo están presentes en el músculo uterino, sino que se localizan en otros territorios muy variados, sitios recientemente descritos como en las células tumorales de diversos tejidos, células óseas, mioblastos, cardiomiocitos y células endoteliales.

Entre ellos, el que más nos interesa conocer dentro de la indicación de la oxitocina como fármaco uterotónico en la prevención de la hemorragia posparto es la capa muscular lisa de los vasos sanguíneos. Esta función podría añadir a la acción de la oxitocina, más allá de su papel clásico de inductor de las contracciones uterinas, una acción vasoconstrictora.

La aparición de un nuevo fármaco oxitócico, la carbetocina, nos amplía la perspectiva de esta hipótesis y por tanto del estudio, pues además de verificar esta acción endotelial de los oxitócicos mediante un elemento adicional, nos permitirá evaluar la potencia farmacológica al poder comparar esta acción entre los dos fármacos disponibles en la actualidad.

El óxido nítrico y la endotelina representan los marcadores bioquímicos que nos permiten evaluar la función vascular. Las variaciones de los niveles séricos de estos marcadores en relación a la administración de fármacos oxitócicos nos permitirá definir de una manera más aproximada el efecto vascular de la oxitocina y la carbetocina.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

Evaluación de la función endotelial vascular de los fármacos oxitócicos: a nivel molecular mediante la determinación de niveles séricos de óxido nítrico (NO) y

endotelina-1 (ET-1) y a nivel sistémico mediante la evaluación de los cambios hemodinámicos.

Evaluación de la posible diferencia de dicha función endotelial según el oxitócico utilizado.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Evaluación de las posibles diferencias entre los distintos fármacos oxitócicos en la pérdida hemática y en la prevención de la hemorragia posparto.

Evaluación de la eficacia de los fármacos oxitócicos.

Evaluación de la seguridad de los fármacos oxitócicos en la prevención de la hemorragia posparto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo, abierto, controlado en paralelo.

Muestra: Pacientes con gestación a término candidatas a realización de cesárea programada.

Tamaño muestral: 50.

Grupos de tratamiento: Grupo A, Oxitocina 20 UI bolo inicial + 20 UI en infusión durante 8 horas. Grupo B, Carbetocina 100 mcg.

Método: Determinación sérica de los niveles de óxido nítrico y endotelina-1. Se analizan las variaciones de los niveles séricos de estos marcadores en relación a la

administración de fármacos oxitócicos. Para ello se analizarán los niveles basales, tras anestesia epidural y a los quince minutos tras la administración del fármaco uterotónico.

Una vez definidas las variaciones de la función endotelial se evalúa la respuesta hemodinámica mediante la monitorización de la tensión arterial determinada en los mismos momentos que las extracciones sanguíneas.

Se registraron como variables secundarias para la valorar la eficacia de ambos tratamientos; la valoración de la pérdida hemática, los loquios y la incidencia de hemorragia posparto, la involución y mantenimiento del tono uterino. Como medidas para valorar el fracaso del tratamiento oxitócico se valoró la necesidad de hierro intravenoso o transfusión sanguínea así como la necesidad de tratamiento oxitócico adicional.

RESULTADOS

La muestra incluida fue de 50 pacientes distribuidas en dos grupos de 25 pacientes. Los dos grupos de tratamiento eran comparables en lo que respecta a las principales características demográficas y obstétricas basales.

En relación al objetivo principal, se observaron modificaciones en los niveles séricos de las determinaciones de los marcadores de función endotelial óxido nítrico (NO) y endotelina-1 en relación con la administración del fármaco oxitócico.

Por un lado, en el análisis del NO observamos un descenso inicial con respecto al valor basal en ambos grupos en la determinación correspondiente a la administración de la anestesia (de 18,03 $\mu\text{mol/L}$ a 14,77 $\mu\text{mol/L}$ en el grupo carbetocina y de 16,45 $\mu\text{mol/L}$ a 13,45 $\mu\text{mol/L}$ en el grupo de oxitocina). Posteriormente, se obtuvo un aumento del nivel sérico de NO a los 15 minutos de administrar el fármaco oxitócico en ambos grupos de tratamiento. Esta respuesta fue mayor y estadísticamente significativa tan sólo en el grupo de tratamiento con carbetocina a diferencia del grupo tratado con oxitocina que se mantuvo con un nivel similar al basal (20,16 $\mu\text{mol/L}$ vs 16,03 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,02$).

Por otra parte, en el análisis de la endotelina, se observa un descenso inicial similar en ambos grupos en la determinación correspondiente a la administración de anestesia epidural (desde 5,05 pg/mL hasta 4,62 pg/mL en el grupo de carbetocina y desde 5,07 pg/mL hasta 4,67 pg/mL). Posteriormente, este descenso se hace ligeramente mayor en la tercera determinación, tras la administración de fármaco uterotónico (hasta 4,15 pg/mL para carbetocina y hasta 4,21 pg/mL en grupo oxitocina). Estas modificaciones son poco acusadas en ambos grupos, pero si podemos observar una tendencia a la disminución tras la administración del fármaco, más destacable, al igual que se describe en el apartado anterior con el NO, en los casos en los que se administró de carbetocina.

En cuanto a los cambios hemodinámicos se observó una disminución tanto en la tensión arterial sistólica como en la diastólica que fue estadísticamente significativa en los dos grupos.

Observamos que existe un descenso estadísticamente significativo en la tensión arterial sistólica, el cambio principal se produce tras la administración de la anestesia que resulta con una $p < 0,05$ para ambos fármacos (desde 122,84 mmHg hasta 110 mmHg para el grupo de carbetocina y desde 120,40 mmHg hasta 112,64 mmHg en el grupo de oxitocina).

Al evaluar la tensión sistólica a los quince minutos tras administrar el fármaco, solamente se mantiene de forma significativa este descenso de las cifras de tensión arterial sistólica en el caso de administración de carbetocina.

En el análisis de la tensión arterial diastólica observamos de igual modo un descenso significativo de sus cifras tras la administración de los fármacos anestésicos (desde 76,72 mmHg hasta 65,56 mmHg en el grupo carbetocina y desde 73,52 mmHg hasta 62,88 mmHg en el grupo oxitocina, $p < 0,05$).

En el caso de las cifras de tensión diastólica a los quince minutos tras la administración del fármaco oxitócico se produce de nuevo un descenso de las cifras de tensión diastólica de modo significativo para ambos fármacos, a diferencia de lo que ocurría con la tensión sistólica (desde 65,56 mmHg hasta 58,80 mmHg en el grupo carbetocina y desde 73,52 mmHg hasta 62,88 mmHg en el grupo de oxitocina, $p < 0,05$).

Los resultados más destacados obtenidos al evaluar los objetivos secundarios se resumen a continuación. En ellos se incluyen aspectos clínicos sobre la eficacia de los fármacos oxitócicos en cuanto a la prevención de la HPP.

No se encontraron diferencias estadísticas entre la incidencia de hemorragia posparto ya que este evento ocurrió tan solo en tres casos del grupo de oxitocina y en dos casos del grupo de carbetocina.

Al evaluar la pérdida hemática observamos un descenso significativo en ambos grupos de tratamiento tanto de las cifras de hemoglobina como de hematocrito en la determinación del hemograma que se realiza al día siguiente del parto. Al comparar las medias de las medidas de hemoglobina en ambos grupos, observamos que la hemoglobina media en el grupo de carbetocina desciende desde 11,3 g/ dl hasta 10,24 g/dl, y en el grupo de oxitocina desde 11,09 g/dl hasta 9,18 g/dl, $p < 0,05$. Con respecto al hematocrito se produce de manera similar un descenso de los valores medios, desde 34,22% hasta 29,85% para el grupo de carbetocina y desde 33,29% hasta 27,89% para el grupo de oxitocina, $p < 0,05$. Parece, por tanto, que hay una mayor pérdida hemática en el grupo de oxitocina con las cifras medias de hemoglobina y con resultados cercanos a la significación estadística al estudiar el descenso medio de hemoglobina (descenso medio de hemoglobina en el grupo de carbetocina de 1,06 g/dL vs 1,91 g/dL, $p = 0,07$ y descenso medio de hematocrito 4,37% para carbetocina y 5,40% para oxitocina, $p = 0,37$).

Sin embargo, esta menor pérdida hemática para el grupo de carbetocina si que tiene una traducción clínica ya que existió una menor necesidad de administración de hierro intravenoso tras la cesárea en este grupo de tratamiento (8% vs 40%, $p=0,018$).

En cuanto a la respuesta clínica a los fármacos oxitócicos, observamos que en la evaluación de la involución uterina existen diferencias entre ambos fármacos con superioridad para carbetocina en el mantenimiento de la involución uterina dos traveses por debajo del ombligo con mayor frecuencia en las mediciones que se realizaron durante las dos horas tras la cesárea (32% vs 12%, $p=0,017$).

En la evaluación de la necesidad de tratamiento adicional se observó que existe una menor necesidad de añadir medidas terapéuticas para control de hemorragia en pacientes tratadas con carbetocina (20% vs 32%).

En el análisis de los efectos secundarios de ambos fármacos oxitócicos utilizados en la prevención de la hemorragia se obtuvo como resultado una incidencia similar en la mayoría de los efectos evaluados (cefalea, sofocos, prurito, palpitaciones, vómitos, temblores, enrojecimiento, sudoración, taquicardia e hipotensión). Sin embargo, se encontró una mayor incidencia de dolor abdominal en el grupo tratado con oxitocina (4% vs 56%, $p=0,001$) y náuseas (0% vs 32% $p=0,04$).

COMENTARIO

Diferentes estudios farmacológicos realizados en humanos y en animales demuestran la existencia de un receptor endotelial vasopresina/oxitocina que regula una respuesta vasomotora mediada por la oxitocina.

El receptor oxitocina/vasopresina es muy heterogéneo, de tal forma que lo encontramos en el útero con un componente V1a propio del territorio vascular y que permite a la vasopresina actuar sobre el miometrio. Pero a su vez encontramos en el compartimento vascular una parte del receptor V1a al que puede ligarse la oxitocina.

Esta similitud molecular y funcional hace que la vasopresina pueda producir contracciones uterinas y la oxitocina produzca retención hídrica y vasoconstricción.

La carbetocina como análogo de la oxitocina puede ejercer una función vasoconstrictora de igual modo que hemos introducido en el apartado anterior, mediante la unión a receptores endoteliales V1a de la vasculatura regional uterina.

Según distintos estudios farmacológicos tanto la carbetocina como sus metabolitos activos presentan una afinidad de unión por los receptores de oxitocina de la misma magnitud o superior que la propia molécula. De igual manera, está descrita una afinidad por los receptores miometriales de vasopresina V1, por lo que es previsible ejerza de igual modo un efecto vasoconstrictor endotelial.

Según nuestros resultados se ha demostrado un aumento del NO tras la administración de fármacos oxitócicos. El NO es un vasodilatador que se libera en el endotelio en respuesta a la vasoconstricción vascular. Esta respuesta con elevación de los niveles séricos de NO está justificada probablemente por la vasoconstricción que se produce por la oxitocina y la carbetocina al unirse al receptor V1a. Debido a que la afinidad por los receptores y su estabilidad dentro del mismo es mayor en el caso de la carbetocina, está justificado que la respuesta vasoconstrictora sea mayor y por tanto, la respuesta se traduzca en una mayor síntesis de NO y por tanto una elevación mayor de sus niveles plasmáticos como muestran nuestros resultados.

CONCLUSIONES

La oxitocina y carbetocina provocan un aumento del NO mediante su unión a los receptores oxitócicos y de vasopresina. Oxitocina y Carbetocina previenen la HPP mediante una hemostasia a través de la vasoconstricción además de la contracción de la musculatura uterina. Este efecto provoca una respuesta a dicha vasoconstricción que se traduce en un aumento del NO. Según los resultados obtenidos, el efecto sobre los receptores es mayor para el fármaco carbetocina. En cuanto a la prevención de la HPP los resultados son similares con carbetocina y con oxitocina, sin embargo observamos clínicamente una menor pérdida hemática, menor necesidad de hierro intravenoso, mayor y más duradera involución uterina y menor necesidad de tratamiento adicional cuando el fármaco utilizado en la prevención de la hemorragia tras cesárea se realiza con carbetocina.

8. SUMMARY

ENDOTHELIAL FUNCTION OF OXYTOCIC AGENTS FOR PREVENTION OF POSTPARTUM HEMORRHAGE. MECHANISMS OF ACTION OF ENDOTELIN AND NITRIC OXIDE.

INTRODUCTION

Postpartum hemorrhage (PPH) has been considered the main cause of maternal death worldwide. Excessive bleeding after delivery may occur as much as 19,8% of cases, resulting in an important morbidity and mortality.

Uterine atony is the first cause of PPH. Therefore, in the management of the delivery; we must employ different obstetric strategies for hemorrhage prevention, one of them, prophylactic treatment with oxytocic agents for an effective constrictive action on the uterus.

The mechanisms of action of oxytocin on the oxytocin receptor of the smooth muscle are well known. It is based on the increase of rhythmic contractions and uterine tone. However, oxytocin receptor is not only present in the smooth muscle, can also be located in many other different territories, some of them recently described such as tumoral cells of diverse tissues, bone cell, myoblast, cardiomyocytes and endothelial cells.

Among these different receptors, the one most interesting for us in the indication of oxytocin as uterotonic agent in the postpartum hemorrhage is the smooth muscle of blood vessels. This function could add to the classic action of the oxytocin a mechanism of vasoconstriction.

The emerging of a new oxytocic agent, carbetocin, allow us to extend the prospect of this hypothesis and therefore of this study. In addition to verifying the endothelial action of oxytocic agents with an additional agent, it may permit us to evaluate the pharmacological potency through the comparison of this action between the two oxytocic agents available at the moment.

Nitric oxide and endotelin represents biochemical markers that enable us the vascular function evaluation. The serum levels variation of these markers with regard to the administration of the oxytocic agents will allow us to define more accurately the vascular effect of oxytocin and carbetocin.

OBJECTIVES

PRIMARY OBJECTIVE:

Evaluation of vascular endothelial function of oxytocic agents: at molecular level by means of serum levels of nitric oxide (NO) and endotelin-1 (ET-1) and at systemic level by means of hemodynamic changes evaluation.

Evaluation of any difference of this endothelial function according to the oxytocic agent used.

SECONDARY OBJECTIVES:

Evaluation of differences between the oxytocic agents regarding the blood loss and postpartum hemorrhage prevention.

Evaluation of the effectiveness of these oxytocic agents.

Evaluation of the safety of the oxytocic agents in postpartum hemorrhage prevention.

MATERIAL AND METHODS

Prospective, observational, open and parallel control clinical trial.

Sample: Patients with pregnancy at term undergoing programmed cesarean section

Sample size: 50.

Treatment groups: Group A, Oxytocin 20 IU initial bolus plus 20 IU eight hours infusion. Group B, Carbetocin 100 mcg.

Method: Serum determination of nitric oxide and endotelin-1 levels. Analysis on the variation of these serum markers according to the administration of the oxytocic drug. For this purpose, we analyze basal levels, after epidural anesthesia and fifteen minutes after the administration of the oxytocic agent.

Once defined the variations on endothelial function, we evaluated the hemodynamic answer by monitoring of blood pressure at the same moment of the blood extraction.

The effectiveness of both oxytocic agents was evaluated by; blood loss, lochia, postpartum hemorrhage incidence, fundal height and uterine tone.

To evaluate the failure of the oxytocic treatment we registered the need for intravenous iron therapy and blood transfusion and for additional intervention for uterine atony.

RESULTS

We included a total of 50 patients, distributed in two different treatment groups of 25 patients. Each group was comparable in the demographic and obstetric characteristics.

Related to the primary outcome, we observed changes on serum levels of endothelial function markers nitric oxide and endotelin-1 related to the oxytocic drug administration.

On the one hand, in the NO analyses we observed an initial decrease related to the basal value in both treatment groups in the moment of the anesthesia administration (from 18,03 $\mu\text{mol/L}$ to 14,77 $\mu\text{mol/L}$ in the carbetocin group and from 16,45 $\mu\text{mol/L}$ to 13,45 $\mu\text{mol/L}$ in the oxytocin group).

After that, we observed an increase on serum level of nitric oxide at fifteen minutes after the administration of the oxytocic drug. This change was higher and significant only in the carbetocin group (20,16 $\mu\text{mol/L}$ vs 16,03 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,02$).

On the other hand, the serum levels of endothelin-1 showed an initial decrease comparable in both groups after the anesthesia administration (from 5,05 pg/mL to 4,62 pg/mL in the carbetocin group and from 5,07 pg/mL to 4,67 pg/mL in the oxytocin group). Later, this decrease was slightly higher in the third determination, after the administration of the uterotonic agent (down to 4,15 pg/mL for carbetocin and 4,21 pg/mL for oxytocin). These variations were not marked but we found a tendency to decrease after the drug administration, more marked, as in the previous section with NO, in cases when we used carbetocin.

Regarding hemodynamic changes, we observed a statistically significant decrease of both the systolic and diastolic pressure, in both groups.

The main change was after the administration of epidural anesthesia and maintained in the evaluation after fifteen minutes of the drug administration. The changes were similar between the two treatment groups.

We observed a statistically significant decrease in the systolic blood pressure; the main change was produced after the anesthesia administration that results in $p < 0,05$ for both groups (from 122,84 mmHg down to 110 mmHg for carbetocin and from 120,40 mmHg down to 112,64 mmHg for the oxytocin group).

When we evaluated the systolic pressure at fifteen minutes after the drug administration, only the decrease on the carbetocin patients remained significant.

In the analyses of the diastolic pressure we observed, in the same way, a significant decrease in blood pressure after the anesthetic administration (from 76,72 mmHg to 65,56 mmHg for the carbetocin group and from 73,52 mmHg to 62,88 mmHg in the oxytocin group, $p < 0,05$).

Unlike what happened to the systolic pressure, in the diastolic measures at fifteen minutes after the oxytocic drug administration, we observed a new decrease in the blood pressure in a significant way for both drugs (from 65,56 mmHg to 58,80 mmHg in the carbetocin and from 73,52 mmHg to 62,88 mmHg in the oxytocin group, $p < 0,05$).

The most important results obtained evaluating the secondary objectives are summarized below. Here we include the most relevant clinical aspects of the efficacy of the oxytocic drugs in the prevention of PPH.

There were no statistical differences between the groups regarding the incidence of postpartum hemorrhage. This event occurs only in three cases in the oxytocin group and in two cases in the carbetocin group.

When we evaluate the blood loss, we find that in both groups there is a significant decrease on the hemoglobin and hematocrit in the blood test performed one day after surgery. When we compared the median hemoglobin measures in both groups, we observed that median hemoglobin in the carbetocin group decreases from 11,3 g/ dl to 10,24 g/dl, and in oxytocin group from 11,09 g/dl to 9,18 g/dl, $p < 0,05$. Respect the hematocrit, we observed in a similar way a decrease in the median values, from 34,22% to 29,85% in the carbetocin group and from 33,29% to 27,89% for the oxytocin group, $p < 0,05$. This decrease was similar for the two agents but it seems that there is a higher blood loss in the oxytocin group with results near the statistical significance (mean drop in hemoglobin in the carbetocin group of 1,06 g/dL vs 1,91 g/dL, $p = 0,07$ and a mean drop in haematocrit of 4,37% for carbetocin group and 5,40% for oxytocin, $p = 0,37$).

Nevertheless, this lower blood loss for the carbetocin group has clinical significant value as we found less need for intravenous iron therapy after cesarean section in the patients of this group (8% vs 40%, $p=0,018$).

The clinical response of oxytocic drugs on this study showed that in the evaluation of the uterine involution there are differences between both treatments, being better for carbetocin group with more patients with an adequate uterine involution evaluated during two hours after cesarean section (32% vs 12%, $p=0,017$).

In the evaluation of need for additional treatment we observed less indication of uterotonic intervention to control blood loss in the carbetocin group (20% vs 32%).

In the study of the safety of oxytocic drugs used for prevention of PPH on cesarean section we observed a similar incidence in most of the side effects evaluated (headache, flushing, pruritus, vomiting, tremor, heat sensation, sweating, tachycardia and hypotension). However, we found higher incidence of abdominal pain in the oxytocin group (4% vs 56%, $p=0,001$) and nausea (0% vs 32% $p=0,04$).

COMMENT

Different pharmacological human and animal studies had shown the existence of an oxytocin/vasopressin endothelial receptor that can be stimulated by oxytocin and which regulates the vasomotor tone.

The oxytocin/vasopressin receptor has a heterogeneous structure; we can find it in the uterus with the component V_{1a} typical from vascular tissues permitting the vasopressin some action on the myometrium. But also, we can find in the vascular tissue a part of this V_{1a} receptor to which the oxytocin can bind.

This molecular and functional similarity makes the vasopressin able to produce uterine contractions and oxytocin fluid retention and vasoconstriction.

Carbetocin, is a synthetic analogue of oxytocin thus, can also be functional on the endothelium and produce vasoconstriction by means of endothelial receptor

V_{1a} from regional uterine vessels.

Several pharmacological studies had shown that both carbetocin and its metabolites present affinity to the oxytocin receptor, similar or even greater than the own oxytocin.

There is also evidence about the affinity of carbetocin to the vasopressin V1 myometrial receptors, so is foreseeable an endothelial vasoconstriction effect in the same way as oxytocin.

According to our results it has been demonstrated an increase of NO after the administration of oxytocic drugs. NO is a vasodilator synthesized on the endothelium in answer to vascular vasoconstriction. This serum NO increase could be probably explained by the vasoconstriction produced by the oxytocin and carbetocin after binding V1a receptor.

Given that carbetocin has more affinity and stability inside the receptor, a higher vasoconstriction is justified and therefore, the compensation mechanism of NO production with a higher increase on the serum levels, as our results have shown.

CONCLUSIONS

Oxytocin and carbetocin cause an increase of NO by their union to the oxytocin and vasopressin receptors.

Oxytocin and carbetocin have a prevention of PPH function with the haemostasis produced by vascular vasoconstriction in addition to the uterine muscle contraction. This effect causes an increase on the NO serum levels in answer to this vasoconstriction.

The results obtained show that the vascular effect is higher for carbetocin. With respect to PPH prevention, the carbetocin and oxytocin are similar. However, we have observed less blood loss, less need for intravenous iron treatment, better uterine contraction and less need for additional uterotonic treatment when carbetocin is used for prevention of PPH.

9. ANEXO

9.1 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

FENYOX	Paciente <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>	Tratamiento <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>
--------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ESTUDIO FENYOX

Función **EN**dotelial Y **OX**itócicos

“Nuevos mecanismos de acción de los oxitócicos. Estudio de la función endotelial en pacientes con embarazo a término, candidatas a cesárea programada y tratamiento con oxitócicos para prevenir la atonía uterina y la hemorragia post-parto que podría derivarse de la misma.”



CARBETOCINA

Bolo i.v único de 100µg (1 ampolla)



OXITOCINA

Inyección i.v de 20 UI en 500ml seguida de perfusión i.v con 20UI durante 8 horas.

FENYOX	Paciente <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>	Tratamiento <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>
--------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

▪ **INDICE:**

1. Criterios de Selección
 - i. Criterios de inclusión
 - ii. Criterios de exclusión
2. Datos generales de la paciente
 - i. Edad, peso, talla, raza
 - ii. Edad gestacional
 - iii. Hábito tabáquico
3. Antecedentes
 - i. Gestaciones anteriores
 - ii. Parto anterior
 - iii. Paridad
 - iv. Retención placentaria
 - v. Hemorragia post-parto
 - vi. Factores de riesgo de HPP
4. Anestesia
 - i. Tipo de anestesia
 - ii. Fármaco usado
 - iii. Dosis
5. Factores relacionados con la cirugía
 - i. Indicación para la cesárea actual
 - ii. Duración de la intervención
 - iii. Complicaciones
 - iv. Patologías uterinas no detectadas
6. Administración del fármaco/eficacia
 - i. ¿Ha habido HPP?
 - ii. Pérdida hemática
 - iii. Loquios
 - iv. Involución del útero
 - v. Tiempo de respuesta al fármaco
 - vi. Mantenimiento del tono uterino
7. Tratamiento adicional
8. Efectos secundarios
9. Datos neonatales
 - i. Retención placentaria
 - ii. Efectos en la lactancia
 - iii. Apgar
 - iv. N° varones/N° mujeres
10. Extracciones y tensión arterial

FENYOX	Paciente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Tratamiento <input type="checkbox"/>
--------	---------------------------------------------------------------	-----------------------------------------

2. DATOS GENERALES/BASALES DE LA PACIENTE

- **Edad de la paciente:** ____ años **Peso:** ____ kg **Talla:** ____ cm
- **Raza:** _____ (blanca, negra, otra)
- **Edad gestacional:** _____ semanas
- **Habito tabáquico:**
 - ☐ Fumadora → ☐ < 5 cigarrillos/día ☐ 11- 20 cigarrillos/día
 - ☐ No Fumadora ☐ 5- 10 cigarrillos/día ☐ > 20 cigarrillos/día

Comentarios: _____

3. ANTECEDENTES

- **Gestaciones anteriores:**
 - ☐ No
 - ☐ A término // **nº de gestaciones a término** ____
 - ☐ Aborto // **nº de abortos (inducido o espontáneo)** ____
- **Parto anterior:**
 - ☐ Vaginal // **nº** ____
 - ☐ Instrumental // **nº** ____
 - ☐ Cesárea // **nº** ____ ***Indicación de cesárea previa:** _____
- **Paridad:** ☐ Nulípara ☐ Multípara
- **Retención placentaria:** ☐ SI ☐ NO

Comentarios: _____

FENYOX	Paciente	Tratamiento
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- **Hemorragia post-parto anterior:** ☐ SI ☐ NO
- **Factores de riesgo de HPP:**
 - ☐ NO
 - ☐ Macrosomía (> 4kg)
 - ☐ Embarazo gemelar
 - ☐ Corioamnionitis clínica / Cesárea anterior / INSERCIÓN PLACENTARIA ANOMALA
 - ☐ Gran múltipara (> 3 partos)
 - ☐ Metrorragia 3er trimestre
 - ☐ Hidramnios

Comentarios: _____

4. ANESTESIA

- **Tipo de anestesia:** ☐ Epidural ☐ Espinal o raquídea
- **Fármaco usado:** _____
- **Dosis:** _____

Comentarios: _____

5. FACTORES RELACIONADOS CON LA CIRUGIA

- **Indicación para la cesárea actual:** _____

- **Duración de la intervención:** _____ min
- **Complicaciones:** _____

- **Patologías uterinas no detectadas:**
 - ☐ Malformaciones uterinas no detectadas
 - ☐ Miomas/ útero miomatoso

Comentarios: _____

FENYOX	Paciente <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>	Tratamiento <div style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 20px; display: inline-block;"></div>
--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------

6. ADMINISTRACIÓN DEL FARMACO/EFICACIA

- **¿Ha habido hemorragia post-parto?** ☐ SI ☐ NO
- **Perdida hemática**
 - Hemoglobina **previa:** __ g/dl Hemoglobina **posterior:** __ g/dl
 - Hematocrito **previo:** __ % Hematocrito **posterior:** __ %
 - Necesidad de infusión de hierro i.v: ☐ SI ☐ NO
 - Necesidad de transfusión: ☐ SI ☐ NO
- **Logios:** ☐ Aumentados ☐ Normales
- **Involución del útero:**

Al cierre	T=30	T=60	T=90	T=120
(t=0):	min	min	min	min
<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +2
<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -2	<input type="checkbox"/> -2
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0
<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> -1	<input type="checkbox"/> -1
<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +1
- **Tiempo de respuesta al fármaco:**

☐ <5 min ☐ 5-10min ☐ >10 min
- **Mantenimiento del tono uterino:**
 - **T=5 min de administración del fármaco:** ☐ SI ☐ NO

Comentarios: _____

- **Al cierre (t=0):** ☐ SI ☐ NO

Comentarios: _____

FENYOX		Paciente <input type="text"/>	Tratamiento <input type="text"/>
---------------	--	-----------------------------------------	--------------------------------------------

7. FRACASO DEL TRATAMIENTO//TRATAMIENTO ADICIONAL

A. CARBETOCINA	B. OXITOCINA
<p>▪ ¿Ha sido EFICAZ el tratamiento con CARBETOCINA?</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>↓</p> <p>1. Inyección i.v adicional de OXITOCINA 10 UI en 500ml</p> <p>¿Eficaz? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> SI</p> <p>↓</p> <p>2. Masaje uterino</p> <p>¿Eficaz? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> SI</p> <p>↓</p> <p>2. Methergin</p> <p>¿Eficaz? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> SI</p> <p>↓</p> <p>3. Hemabate</p> <p>¿Eficaz? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> SI</p>	<p>▪ ¿Ha sido EFICAZ el tratamiento con OXITOCINA?</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>↓</p> <p>1 Inyección i.v adicional de OXITOCINA 10 UI en 500ml</p> <p>¿Eficaz? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> SI</p> <p>↓</p> <p>2 Masaje uterino</p> <p>¿Eficaz? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> SI</p> <p>↓</p> <p>3 Methergin</p> <p>¿Eficaz? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> SI</p> <p>↓</p> <p>4 Hemabate</p> <p>¿Eficaz? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> SI</p>

Otra medicación / Comentarios: _____

FENYOX	Paciente	Tratamiento
	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>

8. EFECTOS SECUNDARIOS

Síntomas	Signos
<input type="checkbox"/> Dolor Abdominal	<input type="checkbox"/> Vómitos
<input type="checkbox"/> Dolor Lumbar	<input type="checkbox"/> Temblores
<input type="checkbox"/> Cefalea	<input type="checkbox"/> Enrojecimiento
<input type="checkbox"/> Sofocos	<input type="checkbox"/> Sudoraciones
<input type="checkbox"/> Sabor metálico	<input type="checkbox"/> Taquicardias
<input type="checkbox"/> Prurito	<input type="checkbox"/> Hipotensión
<input type="checkbox"/> Palpitaciones	
<input type="checkbox"/> Náuseas	

**Otros efectos secundarios: _____

9. DATOS PERINATALES

▪ **Retención placentaria:** ☐ SI ☐ NO

▪ **Efectos en la lactancia:** ☐ SI ☐ NO

▪ **Apgar:** _____

▪ **Nº de Varones:** ____

Peso varón 1: _____ g Peso varón 2: _____ g Peso varón 3: _____ g

▪ **Nº de mujeres:** ____

Peso mujer 1: _____ g Peso mujer 2: _____ g Peso mujer 3: _____ g

Comentarios: _____

FENYOX	Paciente	Tratamiento
	<input type="text"/>	<input type="text"/>

10. EXTRACCIONES & TENSIÓN ARTERIAL	MUESTRAS CENTRALIZADAS
ANTES DE LA ANESTESIA <div> <div>Extracción-1 BASAL</div> <ul style="list-style-type: none"> - Determinación de NO: _____ - Determinación de Endotelina-1 (ET-1): _____ <div> <div>TA. 1</div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tensión arterial sistólica: _____ mmhg ▪ Tensión arterial diástolica: _____ mmhg </div> </div>	
DESPUÉS DE LA ANESTESIA <div> <div>Extracción-2</div> <ul style="list-style-type: none"> - Determinación de NO: _____ - Determinación de Endotelina-1 (ET-1): _____ <div> <div>TA. 2</div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tensión arterial sistólica: _____ mmhg ▪ Tensión arterial diástolica: _____ mmhg </div> </div>	
A LOS 15MIN DE LA ADMINISTRACIÓN DEL OXITÓCICO <div> <div>Extracción-3</div> <ul style="list-style-type: none"> - Determinación de NO: _____ - Determinación de Endotelina-1 (ET-1): _____ <div> <div>TA. 3</div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tensión arterial sistólica: _____ mmhg ▪ Tensión arterial diástolica: _____ mmhg </div> </div>	

Q

9.2 RECONOCIMIENTOS



Premio Mejor Comunicación Categoría de Ponencia Sección de Medicina Perinatal

A favor de:

*S Alonso Salvador; N Martín Fernández; T Castellanos Alarcón; M Fernández Chereguini;
L Martínez Cortés; MA Huertas Fernández*

**"ESTUDIO DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DE LOS FÁRMACOS OXITÓICOS EN LA PREVENCIÓN DE
LA HEMORRAGIA POSPARTO. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ENDOTELINA Y ÓXIDO NÍTRICO"**
Hospital Universitario de Getafe

☐ Que ha sido premiado en el

"XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia"
celebrado en Tenerife, del 22 al 25 de Mayo de 2013.



XXXII

CONGRESO NACIONAL
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

SEGO 2013

22 al 25 de Mayo



**S. Alonso Salvador; N. Martín Fernández; T. Castellanos Alarcón;
M. Fernández Chereguini; L. Martínez Cortés; M.A. Huertas Fernández**

han expuesto la Comunicación Oral elevada a categoría de Ponencia:

Sección Medicina Perinatal

**"ESTUDIO DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL DE LOS FÁRMACOS OXITÓICOS EN LA PREVENCIÓN
DE LA HEMORRAGIA POSPARTO. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ENDOTELINA Y ÓXIDO NÍTRICO"**

durante el "XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia",
celebrado en Tenerife, del 22 al 25 de Mayo de 2013.



J. María Laila Vicens
Presidente de la S.E.G.O

Juan M. Troyano Luque
Presidente del Comité Organizador

10. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Protocolo Hemorragia posparto precoz, basado en SCOG Clinical Practice Guidelines. Prevention and management of postpartum haemorrhage. J Soc Obstet Can 2000; 22:271-81.
- ² Ramanathan G, Arulkumaran S. Postpartum haemorrhage. Curr Obstet Gynaecol 2006;16(1):6-13.
- ³ Abouzahr C. Global burden of maternal death and disability. Br Med Bull 2003; 67:1-11.
- ⁴ De Miguel JR. Mortalidad materna en el periodo 1995-97: resultados de una encuesta hospitalaria. Prog Obstet Gynecol. 2002; 45:525-34.
- ⁵ Lalonde A., Daviss B.A., Acosta A. Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. Int J Gynecol Obstet 2006; 94, 243-253.
- ⁶ World Health Organization. Global Estimates of Maternal Mortality for 2000: Results of An Indepth Review, Analysis and Estimation Strategy. Geneva: World Health Organization, 2004.
- ⁷ Sancha M., Cabrillo E., Magdaleno F. Retención de placenta. Hemorragia del alumbramiento. Inversión uterina. En: Cabero L. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Reproducción Humana. Madrid. Ed. Panamericana 2003:807-11.
- ⁸ World Health Organization. Recommendations for the Prevention of Postpartum Haemorrhage. Geneva: WHO;2007.
- ⁹ Prendiville W.J., Elbourne D., McDonald S. Conducta activa versus conducta expectante en el alumbramiento. Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3.
- ¹⁰ Prendiville W, Elbourne D, Chalmers I. The effects of Routine oxytocic administration in the Management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. Br J Obstet Gynaecol. 1988;95:3-16.
- ¹¹ Du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG, Gordon S. The synthesis of an octapeptide amide of the hormonal activity of the oxitocina. J Am Chem Soc 1954; 75:4879-80.
- ¹² den Hertog CE, de groot AN, van Dogen PW. Revisión. Historia y uso de los oxitócicos. Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol (Ed. Española) 2001;1:315-19.
- ¹³ Dale HH. The action of extracts of the pituitary body. Biochem J 1909;4: 427-47.
- ¹⁴ Prendiville WJ. The prevention of post partum haemorrhage: optimising routine management of the third stage of labour. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;69:19-24.

-
- ¹⁵ Danserau J., Joshi A.K., Helewa M.E. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:670-6.
- ¹⁶ Sweeney G, Holbrook A.M, Levine M. et al. Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin analogue, in nonpregnant women. *Current Ther Res* 1990;57:528-40.
- ¹⁷ Van Dogen PW, Verbruggen MM, de Groot AN et al. Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal Birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:181-187.
- ¹⁸ Boucher M., Horbay G.L.A., Griffin P. Double-blind, Randomized Comparison of the effect of Carbetocin and Oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol* 1998; 18:202-7.
- ¹⁹ Engstrom T, Barth T, Melin P, Vilhardt H. Oxytocin receptor binding and uterotonic activity of carbetocin and its metabolites following enzymatic degradation. *Eur J Pharmacol* 1998;355:203-10.
- ²⁰ Zingg H.H., Laporte S.A. The oxytocin receptor. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. July 2003; 14; 222-227.
- ²¹ Yazawa H, Hirasawa A, Horie K. Oxytocin receptors expressed and coupled to Ca signalling in a human vascular smooth muscle line. *Br J Pharmacol* 1996; 117, 799-804.
- ²² Ku, C.Y. Oxytocin stimulates myometrial guanosine triphosphatase and phospholipase-C activities via coupling to $G_{\alpha q/11}$. *Endocrinology* 1995; 136, 1509-1515.
- ²³ Weston G.C., Cann L., Rogers P.A.W. Myometrial microvascular endothelial cells express oxytocin receptor. *BJOG* Feb 2003;110, 149-156.
- ²⁴ Thibonnier M., Conarty D.M., Preston J.A. Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 1999; 140, 1301-1309.
- ²⁵ Anouar A., Clerget MS, Durroux T. Comparison of vasopressin and oxytocin receptors in the rat uterus and vascular tissue. *Eur J Pharmacol* 1996; 308:87-96.
- ²⁶ Briner VA, Tsai P, Choong HL. Comparative effects of arginine vasopressin and oxytocin in cell culture systems. *Am J Physiol* 1992; 263, F222-F229.
- ²⁷ Jovanovic A., Jovanovic S., Tulic I. Effect of oxytocin as a partial agonist at vasoconstrictor vasopressin receptors on the human isolated uterine artery. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1468-1474.

-
- ²⁸ Moncada S, Higgs A, Furchgott R. International Union of pharmacology nomenclature in nitric oxid research. *Pharmacol Rev* 1997; 49:137-142.
- ²⁹ Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J*. Aug 2001;357(pt3):593-615.
- ³⁰ Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.
- ³¹ Sessa C, Harrison JK, Luthin DR. Genomic Analysis and Expression Patterns reveal distinct genes for endothelial and brain nitric oxid Synthase. *Hypertension* 1993;21:934-938.
- ³² Keilhoff G, Seidel B, Noack H. Patterns of nitric oxide synthase at the messenger RNA and protein levels during early rat brain development. *Neuroscience* 1996;75:1193-1201.
- ³³ Northington FJ, Koehler RC, Traystman RJ. Nitric oxide synthase 1 and nitric oxide synthase 3 protein expression is regionally and temporally regulated in fetal brain. *Dev Brain Res* 1996;95:1-14.
- ³⁴ Santacana M, Uttenthal LO, Bentura ML. Expression of neuronal nitric oxide synthase during embryonic development of the rat cerebral cortex. *Dev Brain Res* 1998; 111:205-222.
- ³⁵ Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265-9269.
- ³⁶ Mellion BT, Ignarro LJ, Ohlstein EH. Evidence for the inhibitory role of guanosine 3,5 monophosphate in ADP induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood* 1981;57:946-955.
- ³⁷ Maul H, Longo M, Saade GR. Nitric oxide and its role during pregnancy: from ovulation to delivery. *Curr Pharm Des*. 2003;9(5):359-80.
- ³⁸ Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-376.
- ³⁹ Faraci FM. Role of nitric oxide in regulation of basilar artery tone in vivo. *Am J Physiol* 1990; 259: H1216-1221.
- ⁴⁰ Faraci FM. Role of endothelium-derived relaxing factor in cerebral circulation: large arteries vs microcirculation. *Am J Physiol* 1991; 261:H1038-1042.

-
- ⁴¹ Faraci Fm. Regulation of the cerebral circulation by endothelium. *Pharmacol Ther* 1002; 56:1-22.
- ⁴² Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-526.
- ⁴³ Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:535-560.
- ⁴⁴ Ignarro LJ. Nitric oxide-mediated vasorelaxation. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 255: 1256-1264.
- ⁴⁵ Poston L, McCarthy AL, Ritter JM. Control of vascular resistance in the maternal and feto-placental arterial beds. *Pharmacol Ther* 1995;65: 215-239.
- ⁴⁶ Ekerhovd E, Weidegard B, Brannstrom. Nitric oxide mediated effects on myometrial contractility at term during prelabor and labor. *Obstet Gynecol* 1999 Jun;93(6):987-94.
- ⁴⁷ Okawa T, Syal AS, Vedernikov YP: The effects of nitric oxide on the contractility of isolated uterine and aortic rings from pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 1998 sep;179:721-6.
- ⁴⁸ Buhimschi I, Yalampalli C, Dong YL. Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of human uterine contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 172:1577-84.
- ⁴⁹ Okawa T, Asano K, Takahashi H. Nitric oxide donor-induced inhibition of pregnant rat uterine spontaneous contractile activity and release of nitric oxide from uterus measured by microdialysis. *J Endocrin Invest* 2005;28:998-1002.
- ⁵⁰ Jo T, Takauchi Y, Nakajima Y. Maternal or umbilical venous levels of nitrite/nitrate during pregnancy and at delivery. *In vivo* 1998 Sept-Oct;12(5):523-6.
- ⁵¹ Learmont JG, Poston L. Nitric Oxide is involved in flow-induced dilation of isolated human small fetoplacental arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Feb; 174 (2): 583-8.
- ⁵² Nanno H, Sagawa N, Itoh H. Nitric Oxide metabolite concentrations in maternal plasma decrease during parturition: possible transient down-regulation of nitric oxide synthesis. *Mol Hum Reprod* 1998 Jun;4(6):609-16.
- ⁵³ Chen X, Qian X, Chen H. Serum levels of nitric oxide metabolites during labour with or without combined spinal-epidural analgesia. *Eur Journal Anaesth* 2008;25:708-713.
- ⁵⁴ Yanagisawa M, Lurihara H, Kimura S. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca^{2+} channels. *Journal of hypertension* 1988, 6 (suppl) 4:S188-S191.

-
- ⁵⁵ Simonson MS, Kaster M, Baldi E. Endothelins: Renal and cardiovascular actions. *Advances in Nephrology* 1992;21:177-194.
- ⁵⁶ Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl Med* 1990;323 (1):27-36.
- ⁵⁷ Sakuraki T, Yanagisawa m, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trend Phrmacol Sci* 1992; 13:103-108.
- ⁵⁸ Badr KF, Murray JJ, Breyer MD. Mesangial cell, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney: elucidation of signal transduction pathways. *J Clin Invest* 1989; 83:336-42.
- ⁵⁹ Miyauchi T, Tomobe Y, Shiba R. Involvement of endothelin in the regulation of human vascular tonus. *Circulation* 1990;81:1874-1880.
- ⁶⁰ Masaki T. Endothelins Homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine systems. *Endocrine reviews* 1993;256-268.
- ⁶¹ Whittle B, Moncada S. The endothelial explosion. A pathophysiology reality or a biological curiosity? *Circulation* 1990;81:2022-2025.
- ⁶² Barton M, Yanagisawa M. Endotheli: 20 years from discovery to therapy. *Can Jphysiol Pharmacol*. 2008; 86:485-498.
- ⁶³ Miller W, Redfield M, Brunett J. Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endotheline. *J Clin Invest* 1989;83:317-320.
- ⁶⁴ Usuki S, Suzuki N, Matsumoto H. Endothelin 1 in luteal tissue. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 80:147-151.
- ⁶⁵ Usuki S, Saitoh T, Sawanura T. Increased maternal plasma concentration of endothelin-1 during labor pain or on delivery and the existence of a large amount of endothelin-1 in amniotic fluid. *Gynecol Endocrinol* 1990 Jun;4(2):85-97.
- ⁶⁶ Uchide T, Adur J, Yoshioka K. Endothelin-1 in smooth muscle cells and mast cels of mouse uterus after parturition. *J Mol Endocrinol* 2001 Oct; 27 (2):165-73.
- ⁶⁷ Salamnosen LA, Marsh MM, <findlay JK. Endometrial endothelin: regulator of uterine bleeding and endometrial repair. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 1999; 26:154-157.
- ⁶⁸ Takagi M, Yamamoto D, Ogawa S. Messenger RNA expression of angiotensin-convertnng enzyme, endothelin, cyclooxygenase-2 and prostaglandin synthases in bovine placentomes during gestation and the pospartum period. *Vet J* 2008 Sep;177 (3):398-404.

-
- ⁶⁹ Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997;86 (2):277-84.
- ⁷⁰ Atlee JL. *Complications in anesthesia*. Philadelphia: WB. Saunders, 1999.
- ⁷¹ Glosten B. Anesthesia for obstetrics. In: Miller RD, editor (s). *Anesthesia*. Vol.2, 5th Edition. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2000:2024-68.
- ⁷² Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. *BMJ*. 2005 Sep 24;331(7518):662. Epub 2005 Aug 22.
- ⁷³ Sergent F, Resch B, Verspyck E, Rachet B, Clavier E, Marpeau L. Intractable postpartum haemorrhages: where is the place of vascular ligations, emergency peripartum hysterectomy or arterial embolization? *Gynecol Obstet Fertil* 2004 Apr; 32 (4):320-9.
- ⁷⁴ Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Lameau G, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after cesarean delivery. *South Med J* 2005 Jul; 98 (7): 681-5.
- ⁷⁵ Bartha JL, Comino-Delgado R, Bedoya FJ, Barahona M, Lubian D, Garcia-Benasach F. Maternal serum nitric oxide levels associated with biochemical and clinical parameters in hypertension in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Feb;82(2):201-7.
- ⁷⁶ Ekesbo R, Alm P, Ekstrom P, Lundberg LM, Akerlund M. Innervation of the human uterine artery and contractile response to neuropeptides. *Gynecol Obstet Invest*, 31, 30-36.
- ⁷⁷ Palmer RM, Ferrige AG, Mocada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium - derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6
- ⁷⁸ Rubany GM. Flow-induced release of endothelium - derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986;250:1145
- ⁷⁹ Buse R, Fisthler B, Fleming I. Mechanisms of shear stress-dependent NO release. Abstract for the Scand Physiol Soc Meet Berg 1994;s3:21-3
- ⁸⁰ Navarro C. Óxido nítrico, función renal y presión arterial. *Am J Hiper* 1994;1(3):141-4
- ⁸¹ Atke A, Vilhardt H. Uterotonic activity and myometrial receptor affinity of 1-de-amino-1-carba-2-tyrosine-(o-methyl)-oxytocin. *Acta Endocrinol* 1987;115-160.

-
- ⁸² Vilhardt H., Atke A, Barthova J, Ubik K, Barth T. Interaction of chymotrypsin with carbetocin ([1-deamino-1-monocarba-2-O-methyltyrosine]-oxytocin). *Pharmacol. Toxicol.* 1997;81:147-150.
- ⁸³ Chang, Chuen-Chau, Wang I-Te, Chen Yi-Hua, Lin Herng-Ching. Anesthetic Management as a risk factor for postpartum hemorrhage after cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 2001;205 (5):462e1-462e7.
- ⁸⁴ Suleiman MY, Passannante AN, Onder RL. Alteration of renal blood flow during epidural anesthesia in normal subjects. *Anesth anal* 1997;84:1076-1080.
- ⁸⁵ Langesaeter E, Rosseland L.A, Stubhaug A. Haemodynamic effects of repeated doses of oxytocin during caesarean delivery in healthy parturients. *Br J Anaesth* 2009;103:260-2.
- ⁸⁶ Rosseland LA, Hauge TH, Grindheim G, Stubhaug A, Langesaeter E. Changes in blood pressure and cardiac output during caesarean delivery: The effects of oxytocin and carbetocin compared with placebo. *Anesthesiology* 2013 Apr 17 (Ahead of print).
- ⁸⁷ Weis FR Jr, Markell R, Mo B. Cardiovascular effects of oxytocin. *Obstet Gynecol* 1975;46:211-214.
- ⁸⁸ Moertl M, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D, Pickel K. Hemodynamic changes of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean section. *BJOG* 2001 Oct; 118 (11):1349-56.
- ⁸⁹ Petersson M. Cardiovascular effects of oxytocin. *Prog Brain Res* 2002;139:281-8.
- ⁹⁰ Okawa T, Sato A, Syal AS, Vedernikov YP, Saade GR, Gardfield RE. Effects of nitric oxide donors on non-pregnant and pregnant rat uterine and aortic smooth muscle. *Fukushima J Med Sci* 2003;49:23-31.
- ⁹¹ Nirmala K, Zainuddin A A, Abdul Ghani N A, Zulkifli S, Jamil M A. Carbetocin versus syntometrine in prevention of post-partum hemorrhage following vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol* 2009;35:48-54.
- ⁹² Leung SW, Ng PS, Wong WY, Cheung TH. A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the Management of the third stage of labour. *BJOG* 2006;113:1459-1464.
- ⁹³ Ngan L, Keong W, Martins R. Carbetocin versus a combination of oxytocin and ergometrine in control of postpartum blood loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 May;97 (2):152-3.

-
- ⁹⁴ Boucher M, Nimrod Ca, Tawagi G F. Comparison of carbetocin and oxitocina for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: A double-blind randomized trial. *J Obstet Gynecol Can* 2004 May;481-488.
- ⁹⁵ Holleboom CAG, van Eyck J, Koenen SV, Kreuwel IAM, Bergwerff F, Creutzberg EC, Bruinse HW. Carbetocin in comparison with oxitocina in several doping regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch Gynecol Obstet* 2013; Jan 18 [Epub ahead of print].
- ⁹⁶ Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocina for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009 Nov;280 (5):707-12.
- ⁹⁷ Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, Hunt LP, Draycott T. Carbetocin versus oxitocina for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 2010;117:929-936.
- ⁹⁸ Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18, (3): CD005457.
- ⁹⁹ Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD005457.
- ¹⁰⁰ Cordovani D, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC. Carbetocin at elective Caesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can J Anaesth*. 2012 Aug; 59 (8) :751-7.
- ¹⁰¹ Reyes OA, Gonzalez GM. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Nov;33(11):1099-104.